AUTORADIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG VON CHLOROCHIN, CHLORPROMAZIN UND PHENYLBUTAZON AUF DIE DNA- , RNA- UND PROTEINSYNTHESE MENSCHLICHER LYMPHZELLEN

Wilhelm G. Horkel

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0064

Aus der I. Medizinischen Abteilung
des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing
Chefarzt: Prof. Dr. H. Begemann

AUTORADIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG VON CHLOROCHIN, CHLORPROMAZIN UND PHENYLBUTAZON AUF DIE DNA- , RNA- UND PROTEINSYNTHESE MENSCHLICHER LYMPHZELLEN

INAUGURAL-DISSERTATION
Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wilhelm G. Horkel

aus

Starnberg

München
1971

DISSERTATIONSDRUCK -SCHÖN- München 23 · Belgradstraße 11

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Begemann
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Seitz
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	14.12.71

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	2
Material und Methode	3 - 10
I. Inkubation des Lymphknotengewebes	3
II. Herstellung der Autoradiographien	6
III. Auswertung der Präparate	8
1. zytologisch	
2. statistisch	
Diskussion der Methode	11 - 17
1. Zur Inkubation	11
2. Zur Biosynthese	12
3. Zur Autoradiographie	15
4. Zur Statistik	17
Erläuterungen zur tabellarischen Darstellung der Ergebnisse	18
Ergebnisse	13 - 68
Diskussion	69 - 93
I. Chlorochin	69
Chlorochin und DNA-Synthese	72
Chlorochin und RNA-Synthese	73
Chlorochin und Proteinsynthese	74
II. Chlorpromazin	78
Chlorpromazin und Energiestoffwechsel	80
Chlorpromazin und Nukleinsäurensynthese	81
Chlorpromazin und Proteinsynthese	83
III. Phenylbutazon	86
Phenylbutazon und Nukleinsäurensynthese	89
Phenylbutazon und Proteinsynthese	91
Zusammenfassung	94
Literaturverzeichnis	96

E I N L E I T U N G

Nachdem Wirkungen von Antibiotica und Cytostatica auf den Stoffwechsel menschlicher lymphatischer Zellen untersucht worden waren (HÖLLMÜLLER 121, STOCKHUSEN 233), lag es nahe, auch den Einfluß anderer Substanzen nach der gleichen Methode zu testen. Zu diesem Zweck wurden aus der Gruppe der Antirheumatica, Antimalarica und der Phenothiazine je eine Substanz ausgewählt: Phenylbutazon, Chlorochin und Chlorpromazin. Von diesen Pharmaca ist bekannt, daß sie einerseits in höheren Konzentrationen unerwünschte Wirkungen am blutbildenden Gewebe zeigen (BÖHM 27, BOLEMAN 28, CALLAS 42, COURVOISIER 57, D'ANGLEJAN 59, FRAUMENI 91, HILLARD 116, HODGES 12o, HOFFMAN 122, HURVITZ 127, KUZZEL 152, LUCHERINI 164, LÜHRS 165, PISCIOTTA 2o2, 2o5), andererseits aber verschiedene hämatologische und lymphatische Systemerkrankungen günstig beeinflussen können und daher in der klinischen Therapie angewendet werden (AGUIRRE 6, BICHEL 25, FORBES 89, HEILMEIER 113, KLIMA 146, KRAUSS 151, MAMPEL 171, PISCIOTTA 2o6, ROTTINO 215).

Da eine Hemmung der Lymphopoese, also der Proliferation lymphatischer Zellen, sich in einer Störung der Nukleinsäure- oder Eiweißsynthese manifestieren müßte, wurden in der vorliegenden Arbeit Effekte der drei genannten Substanzen auf die DNA-, RNA- und Eiweißsynthese untersucht. Die Ergebnisse dieser Arbeit erlauben Schlußfolgerungen, ob dem Phenylbutazon, Chlorochin und Chlorpromazin über den symptomatischen klinischen Effekt hinaus noch direkte Wirkungen auf den Stoffwechsel pathologischer lymphatischer Zellen zukommen und ob eine Therapie von Lymphomen mit diesen Medikamenten sinnvoll ist.

MATERIAL UND METHODE

I. Inkubation des Lymphknotengewebes

Untersucht wurden 14 aus der Cervical-, Axillar- und Inguinalgegend exstirpierte Lymphknoten. Die Entnahme erfolgte in der Chir.Abteilung des Städt.Krankenhauses München-Schwabing meist unter Barbiturat-Lachgas-Vollnarkose, bei oberflächlich gelegenen Lymphknoten auch in Lokalanästhesie mit Scandicain 1%ig. Von der Exstirpation bis zum Beginn der Inkubation vergingen nicht mehr als 20 min.

Der frisch exstirpierte Lymphknoten wird sofort in eine Petrischale mit kalter Ringerlösung gebracht und mit dem Skalpell so zerteilt, daß genügend Material für die histologische und cytologische Diagnostik zur Verfügung steht. Der Rest des Knotens wird mit einer kleinen scharfen Schere von Fettgewebe und Kapsel freipräpariert. Aus weichen, d.h. möglichst zellreichen Partien werden nun Gewebsteilchen der Kantenlänge 1/2-1 mm ausgeschnitten, mit einer Drahtöse aufgefangen und jeweils 10 in die verschiedenen, bereits beschickten und vorgewärmten Kulturgläschen gegeben. Diese Kulturgläschen, 20ml Erlenmeier-Kolben, enthalten 2,0ml des Kulturmediums folgender Zusammensetzung:

1,3 ml HANKS-Lösung oder Tyrode-Lösung
0,3 ml Patientenserum
0,2 ml Tritium-markiertes Thymidin, Uridin oder Leucin
0,2 ml Medikament in Dosis I, Dosis II oder Dosis III, gelöst in Ringerlösung
0,2 ml Ringerlösung (nur für den Kontrollansatz anstelle des Medikaments).

Zum Nachweis der DNA-Synthese wird Thymidin-6-^{3}H verwendet mit einer spez.Aktivität von 5,0 C/mM, für die RNA-Synthese Uridin-5-^{3}H mit einer spez.Aktivität von 1,06 C/mM und für die Proteinsynthese l-Leucin-4,5-^{3}H mit einer spez.Aktivität von 0,96 C/mM. Durch Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung läßt sich im Kulturmedium pro ml folgende Endkonzentration erreichen: ^{3}H-Thymidin 1uC/ml, ^{3}H-Uridin 4uC/ml, ^{3}H-Leucin 2uC/ml. (Die isotopenmarkierten Substanzen wurden von Radiochemical Centre, Amersham, England über die Fa.Buchler, Braunschweig, bezogen).

Die Substanzen Phenylbutazon, Chlorpromazin und Chlorochin werden in der Weise verdünnt, daß bei klinischer Normaldosierung (s.u.) die im Gewebe erreichbare Wirkstoffkonzentration der Dosis I entspricht, Dosis II der 10-fachen und Dosis III der 100-fachen Überdosierung. Es ergehen sich somit folgende Werte bezogen auf 40 Ltr. Körperwasser:

Phenylbutazon (Normaldosierung 12 mg/kg Körpergewicht)
Dosis I = 0,012 mg/ml ≙ 0,04 mMol
Dosis II = 0,12 mg/ml ≙ 0,4 mMol
Dosis III = 1,2 mg/ml ≙ 4,0 mMol

Chlorpromazin (Normaldosierung 1 mg/kg Körpergewicht)
Dosis I = 0,001 mg/ml ≙ 0,0028 mMol
Dosis II = 0,01 mg/ml ≙ 0,028 mMol
Dosis III = 0,1 mg/ml ≙ 0,28 mMol

Clorochin (Normaldosierung 5 mg/kg Körpergewicht)
Dosis I = 0,005 mg/ml ≙ 0,0097 mMol
Dosis II = 0,05 mg/ml ≙ 0,097 mMol
Dosis III = 0,5 mg/ml ≙ 0,97 mMol

Nach Einbringen der Gewebspartikel in das vorgewärmte Kulturmedium werden die Erlenmeier-Kolben unter Carbogenatmosphäre (95% O_2, 5% CO_2) verschlossen und bei 37° C für 60 Minuten inkubiert, wobei zur besseren Durchmischung der Inkubator von Zeit zu Zeit um eine vertikale Achse bewegt wird. Bei Beendigung der Inkubation werden die Partikel mit einer Splitterpinzette in kleine Petrischalen mit kalter Ringer-Lösung gebracht, um die an der Gewebsoberfläche haftenden radioaktiven Substanzen abzuwaschen. Dann werden die Gewebsteilchen mit einer Injektionskanüle aufgenommen, an Filterpapier kurz abgetupft und vorsichtig über den mit Äther entfetteten Objektträger gerollt. Dabei wird darauf geachtet, daß nach Möglichkeit nur die oberflächlichen Schichten des Gewebspartikels abgetupft und der relativ große zentrale Rest verworfen wird. Nach Trocknung der Ausstrichpräparate an der Luft erfolgt zweimaliges Fixieren in Methanol für jeweils 15 Minuten und anschließend 24 Stunden lang Wässerung der Präparate zum Auslösen noch vorhandener wasserlöslicher ^3H-markierter Moleküle.

II. Herstellung der Autoradiographien

Nach dem Trocknen werden die Präparate im "Stripping-Film-Verfahren" nach DONIACH und PELC76, BOYD33 und HARBERS 1o9,zu Autoradiographien verarbeitet. Zunächst werden die Objektträger mit einer dünnen Schicht aus Chromalaun-Gelatine überzogen, in dem man sie in ein Gefäß mit folgender, frisch bereiteter Lösung taucht: Gelatine 5,0; Chromalaun 0,5; aqua dest. ad 1000,0. Die Dunkelkammer (optimale Temperatur + 16°C, Luftfeuchtigkeit unter 30%) besitzt eine Dunkelkammerleuchte mit dem""Safelight Filter Wratten Series Nr.1" von Kodak, die praktisch keinen Einfluß auf das niedrigempfindliche Filmmaterial hat. Auf einer antistatischen Unterlage wird nun die Filmschicht der 12,0 x 16,5 cm großen Glasplatte (Fine Grain Autoradiographic Stripping Plates AR 10 von Kodak) mit einem Skalpell derart zugeschnitten, daß zwölf gleiche Rechtecke mit ungefähr 33 x 36 mm Seitenlänge entstehen. Am Rand der Platte verbleibt etwa ein 10mm breiter Streifen, der nicht benutzt wird, da dort die Filmschicht nicht mehr planparallel verläuft. Dann läßt man die Platte mit der Schnittseite nach oben in eine niedrige, zum besseren Kontrast schwarz oder grün gefärbte Plastikwanne gleiten, deren Boden ungefähr 1 cm hoch mit 95-96%igem Alkohol bedeckt ist. Die günstigste Konzentration läßt sich nur durch Probieren ermitteln und hängt vom Filmzustand, der Raumtemperatur und der Luftfeuchtigkeit ab. Im Falle zu niederer Konzentration reißt der Film beim Ablösen [illegible], bei zu hoher Konzentration springt er von selbst ab. Nach etwa 5-10 Sekunden rollen sich die Filme an den präparierten Ecken leicht ein und werden nun unter direkter Sicht mit einer z-förmigen Pinzette vorsichtig abgezogen und am sauberen Rand der Wanne leicht abgestreift, wodurch überschüssiger Alkohol entfernt wird. Dann werden sie mit der photosensiblen Seite nach unten auf der Wasseroberfläche einer mit Aqua destillata gefüllten Wanne

gelandet, wobei darauf zu achten ist, daß sie nicht eingetaucht werden, da sie sonst untergehen. Durch den Lösungsvorgang des noch vorhandenen Alkohols tanzen die Filmchen kurze Zeit hin und her, dann quellen sie schnell auf und vergrößern ihre Fläche etwa um ein Drittel. Bis zu 20 min können sie auf der Wasseroberfläche schwimmen, aber durch die zunehmende Menge des Alkohols sinkt die Oberflächenspannung rasch ab, sodaß das Aqua dest. nach 4 bis 5 Platten erneuert werden muß. Sind alle 12 Filmchen einer Platte gelandet, wird mit je einem Objektträger ein Filmchen vorsichtig unterfahren und an der Breitseite parallel zur Wasseroberfläche herausgefischt, wobei sich die überstehenden Ecken von selbst auf die Rückseiten der Präparate umschlagen. Die Trocknung erfolgt im Luftstrom, bis die Filme transparent sind. Durch die Chromalaun-Gelatine haften sie fest an den Objektträgern. Zusammen mit einem Exsiccator aus Kieselgel werden sie in lichtdichte Bakelitkästchen gepackt, luftdicht verschlossen und bei + 4°C für 14 Tage exponiert. Danach erfolgt die Entwicklung in getrennten Glasküvetten gemäß einer Vorschrift von Kodak:

Entwickeln: 5 min mit Kodak Formula D-19b High Contrast Negative Developer.
Stoppbad: 30 sek in Aqua dest.
Fixieren: 10 min mit Kodak Acid Fixer Powder.
Wässerung: 30 min unter fließendem Leitungswasser.

Vor dem Färben müssen die Präparate von den verwendeten Chemikalien vollständig befreit werden, da sie sonst unbrauchbar werden. Zu diesem Zweck werden sie nach FLIEDNER (8a) durch folgende Pufferreihe gezogen: Puffer / Alkohol 1:1 - Alkohol - Puffer - Puffer / Alkohol 1:1 - Alkohol - Puffer-Puffer. (Puffer pH 5,7 aus Na_2HPO_4 und Zitronensäure; bzw. Alkohol 96%).

Die Färbung erfolgt mit konzentrierter [illegible]-Lösung (Giemsa-Stammlösung der Fa.Merck AG, 10,0 und [illegible] pH 5,7 ad 10,0) für 50 min; dann wird 5 min mit dem Puffer nachdifferenziert und im Luftstrom getrocknet.

III. Auswertung der Präparate

1. Zytologie

Die cytologischen und histologischen Diagnosen, die in der vorliegenden Arbeit angegeben werden, stammen von Herrn Oberarzt Dr.med.H.Rastetter und Herrn Oberarzt Dr.med.W. Kaboth aus dem hämatologischen Labor der I. Med.Abteilung des Städt.Krankenhauses München-Schwabing bzw. von Herrn Prof.Dr.med. E.Langer, Pathologisches Institut des Städt. Krankenhauses München Schwabing.

Zunächst wird ein Adenogramm nach LENNERT (159) anhand der Auszählung von 1000 Lymphknotenzellen angefertigt. Wir folgen hier der cyto-morphologischen Klassifizierung von BEGEMANN (19) und LENNERT (159), die folgende Zelltypen unterscheidet:

GR.LYMPHO - große und mittlere Lymphozyten
KL.LYMPHO - kleine Lymphozyten
LYMPH.R. - lymphatische Retikulumzellen (basophile Stammzellen nach LENNERT)
BASO.RDZ - basophile Rundzellen (Germinoblasten nach LENNERT)
GR.DIFF.R. - große differenzierte Retikulumzellen
LYMPHOBL - Lymphoblasten (mittlere Retikulumzellen)
PLASMOBL - Plasmoblasten
PLASMAZ - Plasmazellen

außerdem je nach Krankheitsbild:

BASO SZ - basophile Sarkomzellen
HE SZ - hellplasmatische Sarkomzellen
HODGKIN Z - HODGKIN-Zellen
STERNBERG Z- STERNBERG'sche-Zellen
MAKRO - Makrophagen
HISTIOZ - Histiozyten

und Granulocyten, die jedoch bei der Auswertung unberücksichtigt bleiben.

Markierungsindex

Hierfür werden in den einzelnen Ausstrichpräparaten 100 Zellen jedes vorkommenden Typs aufgesucht, wobei der prozentuale Anteil an markierten Zellen den Markierungsindex ergibt. Dieser ist ein Indikator für den Anteil der Zellpopulation, der sich zum Untersuchungszeitpunkt in DNA-, RNA- oder Eiweißsynthese befindet.

Markierungsintensität

Mit der Zählung der schwarzen Körnchen, die über den markierten Zellen innerhalb der Zellgrenzen liegen, erhält man die Markierungsintensität pro Zelle. Ihr arithmetisch gemittelter Durchschnitt wird als mittlere Kornzahl (MKZ) der jeweiligen Zellgruppe bezeichnet. Da sich die MKZ folglich nur auf Zellen beziehen kann, die mit Nukleinsäure- oder Proteinsynthese beschäftigt sind, läßt sie Rückschlüsse auf die Syntheseleistung bzw. deren Hemmung zu.

Spezifische Aktivität und Gesamtaktivität

Durch das Produkt aus Markierungsindex (in %), Markierungsintensität (MKZ) und Anteil im Adenogramm (in %) läßt sich die spezifische Aktivität eines einzelnen Zelltyps bestimmen. Addiert man nun die spezifischen Aktivitäten aller Zellarten, so erhält man die Gesamtaktivität der DNA- oder RNA- oder Proteinsynthese eines Lymphknotens. Aus dem Vergleich der dabei entstehenden sehr hohen Zahlen läßt sich ein Gesamteffekt abschätzen.

2. Statistik

Nach den statistischen Unterlagen von LINDER (161), SACHS (216) und GRAF, HENNING, STANGE (98) wird zur Bestimmung der Signifikanz der Versuchsergebnisse der Student-t-Test durchgeführt. Da aber zwischen den einzelnen Zelltypen eines Lymphknotens zum Teil erhebliche Unterschiede in der Synthesephase und der Synthesefähigkeit von Nukleinsäuren und Proteinen bestehen, so kommt zu dem Einfluß des Medikaments noch der des Zellenmaterials hinzu. Der zur Bewertung der angewandten Medikamente und Dosierungen erforderliche Mittelwertvergleich kann daher nicht nach dem einfachen Student-t-Test erfolgen, sondern muß durch paarweisen Vergleich der Werte x_{i1} und x_{i2} je einer Zellgruppe vorgenommen werden. x_{i1} und x_{i2} sind die analogen Einzelwerte der Kontroll- bzw. Testkulturen, deren $\pm$ Differenzen dann die eigentliche Meßreihe für den sog. paarweisen Student-t-Test oder Mittelwertvergleich bei Meßpaaren bilden. Markierungsindex und Markierungsintensität werden getrennt berechnet, um exaktere Vergleichsmöglichkeiten sowohl für die Synthesenphase als auch für die Syntheseleistung zu erhalten.

Nach der Berechnung des t-Wertes wird die Irrtumswahrscheinlichkeit p (= probability) in Abhängigkeit vom Freiheitsgrad der Meßpaare aus den Tabellen für den Student-t-Test nach LINDER (161) und GRAF, HENNING, STANGE (98) ermittelt. Wenn in biologischen Versuchsreihen p gleich oder kleiner 0,05 bzw. 5% ist, dann ist der Unterschied signifikant (WINNE 265).

DISKUSSION DER METHODE

1. Zur Inkubation

Kurzzeitinkubationen von einer Stunde Dauer sind eine bewährte Methode (BOND 31 , BOYD 33 , ENGSTRÖM 80 , HARBERS 103, OEHLERT 192) die auch zu Stoffwechseluntersuchungen an Lymphzellen verwendet werden kann (HÖLLMÜLLER [illegible], MITCHELL 185 , STOCKHUSEN 233, STOHLMAN 235, THEML 240, TREPEL 243). Exogene wie endogen Einflüsse auf die Zellkinetik, z.B. Mangel an Standard-Basen und essentiellen Aminosäuren für die Nukleinsäuren- und Eiweißsynthese, Sauerstoffdefizit und pH-Verschiebung durch Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte können durch einstündige Inkubationsdauer weitgehend vermieden werden (HUBER [illegible] , OEHLERT [illegible], ROGERS 211, STOHLMAN 234). Ebenso bleibt eine etwaige Strahlenschädigung der Lymphozyten durch die weiche Beta-Strahlung des Tritiums unerheblich (BOND [illegible] , JOHNSON [illegible]). Um optimale in vitro-Bedingungen zu erhalten, wird dem Kulturmedium nach TROWELL ([illegible]) autologes Serum zugesetzt, was allerdings nicht ohne Auswirkung auf die Kultur bleibt: In Lymphozytenkulturen von Patienten mit Erkrankungen des lymphatischen Systems führt ein 25%-iger Zusatz von autologem Plasma nach Untersuchungen von LAWTON ([illegible]) zu einer signifikanten Stimulierung der Proteinsynthese, außerdem kann es nach FORBES ([illegible]) zu einer Abschwächung der Wirksamkeit von Antiphlogistica im Kulturansatz kommen; nur Chlorochin bleibt davon unberührt. Zur pH-Kontrolle ist dem Inkubationsmedium ein Farbindikator beigefügt. Bei Dosis III kommt es unter Indomethazon und Chlorochin, seltener unter Chlorpromazin zu einem Absinken des pH mit Farbumschlag, wenn die Pufferkapazität des Mediums überschritten wird. Der pK des Medikaments hat einen wesentlichen Einfluß auf den pH des Kulturansatzes ([illegible] et al. [illegible]).

Um das Zellmaterial zu gewinnen, wählten wir nicht die Suspensionsmethode (WINKELSTEIN 264), sondern die Partikelmethode. Sie hat nach GRAND (99) und JOHNSON (33) den Vorteil, daß die Zellen im Gewebsverband bleiben und dennoch in einer 0,1 mm breiten Randzone gleichmäßig markiert werden (OEHLERT 192). Unsere Versuche mit der Suspensionsmethode brachten trotz Anreicherung durch Zentrifugieren zellärmere Präparate. Mit der Partikelmethode konnte in unserem Labor ein typischen Verhalten der DNA-Synthese von Lymphknotenzellen bei lymphatischen Systemerkrankungen (THEML 24o, TREPEL 243) und reproduzierbare Effekte pharmakologischer Substanzen (HÖLLMÜLLER 121, STOCKHUSEN 233) gefunden werden.

2. Zur Biosynthese

Das Prinzip der vorliegenden Untersuchungstechnik liegt darin, daß man den Zellen für die Synthese der Nukleinsäuren und Proteine radioaktiv markierte Bausteine anbietet und deren Einbau mithilfe der Autoradiographie qualitativ und semiquantitativ nachweist. Der für die Autoradiographie entscheidende Unterschied zwischen DNA und RNA liegt in der Basenzusammensetzung:
Die DNA enthält die Base Thymin und läßt sich daher mit ^{3}H-Thymidin markieren (BOYD 33, ENGSTRÖM 8o). Der Konstanz der Chromosomenverteilung innerhalb einer Spezies verdanken die diploiden Zellkerne ihre stets gleiche DNA-Menge, die in polyploiden Kernen ein geradzahliges Vielfaches davon beträgt (VENDRELY 249).
Dieser Grundsatz gilt auch für die Bruttobasenzusammensetzung der DNA, daher darf die ^{3}H-Thymidin-Einbaurate auch in Zellverbänden mit erhöhter Proliferationskinetik, mit Polytänie und Polyploidie, wie im vorliegenden Fall, als Kriterium der DNA-Synthese gelten (CHARGAFF 46, Glenn 96). Diese DNA-Synthese erfolgt nicht fortlaufend, sondern die Zelle tritt erst nach der postmitotischen Ruhepause in die DNA-Synthesephase ein. Auf diese folgen dann die prämitotische Ruhephase und die Mitosephase. Allerdings kann es bei patho-

logischen lymphatischen Zellen hier zu einer Unterbrechung kommen: nicht alle diese Zellen treten nach der Synthesephase in die Mitose ein, es kommt vielmehr zu einem "arrest" in der Synthesephase (COOPER 53-54,MC KINNEY 160).In dieser Synthesephase kommt es zur Replikation eines neuen DNA-Stranges durch die DNA Polymerase, die ihrerseits wieder durch die Matrizen-DNA aktiviert wird. Ferner werden für diesen Prozess noch die 5'- Triphosphate aller vier Desoxyribonukleoside und Mg^{++}Ionen benötigt, sonst unterbleibt die Synthese. Bei der hier vorliegenden Kulturmethode befinden sich alle Zellen in verschiedenen Phasen, sodaß mit der ^{3}H-Thymidin-Markierung nur die Zellen erfaßt werden, die sich in der Synthesephase befinden. Der Markierungsindex wird damit zu einem Maß für die Proliferationsintensität (BOND30/31,MITCHELL 185, OEHLERT 193, HARBERS 103).

Die DNA-abhängige Biosynthese der RNA, auch Transscription genannt, wird mittels ^{3}H-Uridin untersucht, das eine von den vier Standard-Basen für die m-RNA, t-RNA und die r-RNA ist (FEINENDEGEN 81). Das Prinzip der Transscription ist das Übertragen der in der DNA gespeicherten Information in eine RNA mit definierter Basensequenz, wozu die Komplementär-Basen der DNA-Doppelhelix in einen kleinen Bereich getrennt werden und nun der codogene DNA-Strang als Matrize wirkt. Durch die Anlagerung von m-RNA an diese codogene DNA entsteht zunächst ein DNA-m-RNA-Hybrid, das durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert ist (MOLDAVE [illegible], CHARGAFF , MELNYKOVYCH [illegible]). Dann erfolgt die RNA-Synthese in drei Schritten: Zunächst bildet sich ein Komplex aus DNA- und RNA-Polymerase, dann wird die Synthese in Gegenwart von aktivierten Ribosidtriphosphaten, primer-DNA und Mg^{++} und Mn^{++} Ionen gestartet. Anschließend erfolgt die fortlaufende Polymerisation der Mononukleotide zur RNA-Kette. Auch die RNA-Synthese ist phasenabhängig: Während der Mitose unterbleibt sie, in der S-Phase ist sie erniedrigt. Die m-RNA kann in verschiedenen Teilen des Zellkerns gebildet werden, während die Biosynthese der r-RNA und t-RNA am Chromatin im Bereich

des Nukleolus erfolgt. Erst nach ihrer Assoziierung mit Proteinen zu einem m-RNA-Protein-Komplex wandert die m-RNA ins Cytoplasma. So ist es zu erklären, daß in unseren Autoradiographien das ^{3}H-Uridin sowohl im Nukleus (während der Transscription) als auch im Cytoplasma (in einem pool oder bereits in der Translation) nachweisbar wird. Somit kann der Uridin-Markierungsindex als Indiz für die RNA-Synthese bzw. für den Beginn der Proteinsynthese gelten.

Bevor die Proteinbiosynthese beginnt, muß sich die m-RNA an Ribosomen anlagern, die über den zur Peptidverknüpfung erforderlichen enzymatischen Apparat verfügen (CAMPBELL 43, SCHWEET 221). Die strangförmige m-RNA verbindet hierbei mehrere Ribosomen, wodurch ein Polysom entsteht. Die darauf folgende Festlegung der Aminosäurensequenz erfolgt durch ribosomale RNA, deren Basenfolge als m-RNA bei der Transscription von der DNA determiniert worden ist. Durch die Matrizenwirkung der m-RNA am Ribosom kommt es zur Translation, d.h. zur Übersetzung von Basensequenzen in die Aminosäurensequenzen der zu synthetisierenden Peptidkette (TRÄGER 242); dabei erfolgt die Codierung der Aminosäurensequenz durch die Basensequenz von drei benachbarten Nukleotiden der m-RNA, was man als Codon oder Nukleotid-Triplet bezeichnet (JAKOB 121, MOLDAVE 1[illegible]). Zunächst jedoch müssen die 20 verschiedenen Aminosäuren unter Verbrauch von ATP in energiereiche Derivate übergeführt werden, wozu 20 verschiedene, für Aminosäuren spezifische Enzyme benötigt werden (LEHNINGER 158). Unter Bildung energiereicher Esterbindungen werden die Aminosäuren mit ihren entsprechenden Überträgern verknüpft: dies sind Ribonucleinsäuren, die als t-RNA bezeichnet werden (transfer-RNA) und von denen es für jede Aminosäure mindestens eine spezifische Art gibt (MEISTER 177). In der t-RNA ist das Anticodon, ein komplementäres Basen-Triplet verankert, das in das entsprechende Codon der m-RNA einrastet. Damit kann die determinierte Aminosäure enzymatisch mit dem freien Carboxylende der Peptidkette verknüpft werden. Nach Auf-

trennung der Codon-Anticodon-Bindung diffundiert die t-RNA ab und ein neuer Synthesevorgang beginnt. Zum Nachweis der Proteinsynthese verwenden wir ^{3}H-Leucin (LEBLOND 157). Es kann in unseren Zellen in verschiedenen Formen auftreten: Erstens unverändert durch die Zellmembran in das Cytoplasma eindiffundiert. Zweitens in energiereicher Verbindung mit t-RNA gekoppelt. Oder drittens bereits in die Peptidkette eingebaut. Nur im letzteren Fall besteht eine echte Korrelation zwischen Markierungsindex und Proteinsyntheseaktivität.

3. Zur Autoradiographie

Das Wasserstoffisotop Tritium geht unter Beta-Strahlung in Helium mit dem Atomgewicht 3 über (BOYD 35, HOLLEMAN 123). Unter der ionisierenden Wirkung der Beta-Strahlung kommt es zu einer Reduzierung des Silbers in der Silberbromidemulsion des Stripping-Films. Durch das Entwickeln und Fixieren wird der photochemische Prozess beendet und die Folgen der Beta-Strahlung sind als schwarze Körnchen auf dem Film zu sehen. Durch die Begrenzung der Reichweite der Beta-Strahlung auf 1,5 μ kann eine Auflösung von bis zu 0,2 μ erreicht werden (HARBERS 109). Da aber die Zellen auch im zytologischen Ausstrich noch dreidimensionale Gebilde sind, kommt es nach MAURER (176) je nach Abstand zwischen Strahler und Film zu einer Beta-Selbstabsorption in der Materie und außerdem zu einer Abnahme der Strahlungsintensität mit dem Quadrat der Entfernung. Durch die Expositionszeit von [illegible] (HARBERS 111) kann dieser Nachteil annähernd ausgeglichen werden. DÖRMER (39) stellte bei der manuell-visuellen Auszählung durch die Koinzidenz einen Fehler von 10% fest. In diesem Zusammenhang bedeutet Koinzidenz, daß zwei oder mehr Beta-Teilchen auf den selben Silberbromidkomplex treffen, sodaß nur ein sichtbares Silberkorn resultiert. Dies ist auch der Grund, warum in Zellen mit höherer Kornzahl eine zu niedrige

Markierungsintensität gegenüber schwächer markierten Zellen gefunden wird (PERRY 2oo). Durch die automatische Auflichtphotometrie läßt sich ein Fehler von unter 6% erreichen (DÖRMER 7o). Allerdings steht der apparative Aufwand in keinem Verhältnis zum Ergebnis, zumal zellspezifische Untersuchungen nur sehr umständlich durchgeführt werden können. Ein interessantes Ergebnis der Photometrie ist die Objektivierung einer visuellen Beobachtung von ROGERS (212), nach der die durch Beta-Strahlen hervorgerufenen Körner größer sind als die Körner des Nulleffekts (= background). MERTZ (182) konnte den Tritiumkörnern einen Durchmesser von 0,9 μ, den background-Körnern einen solchen von 0,6 μ zuordnen.

Bei lang dauernder Einwirkung von Thymidin beobachtete KILLMAN (143) Strahlenschäden an Lymphozyten. Unter excessiv hohen Thymidinkonzentrationen (4 bis 27 mMol) fand FAKAN (81) eine Hemmung der RNA-Synthese. Er führte dies auf eine Blokkade der DNA-Synthese zurück und auf einen direkten Eingriff an der extranukleolaren RNA-Sythese.

Bei der einstündigen Inkubation und unseren niedrigen Konzentrationen tritt dieser Effekt nicht auf, was auch von anderer Seite bestätigt wird (BOND 29). Für eine ungestörte DNA-Synthese genügen schon Thymidinkonzentrationen um 10^{-5} mMol (BRINKMANN 36). Trotz der Verfeinerung und Automatisierung bleibt die Autoradiographie nach wie vor eine verläßliche Methode zur Untersuchung der zellulären Biosynthesen (COTTIER 56, LEBLOND 157, ROGERS 211), wenn sie kritisch erfolgt.

4. Zur Statistik

Aus der Abhängigkeit von p und damit der Signifikanz von der Zahl der Freiheitsgrade (WINNE 265) ergibt sich folgender Zusammenhang: Die Anzahl der Freiheitsgrade (N-1) ist naturgemäß umso größer, je mehr verschiedene Zelltypen in einem Lymphknoten ausdifferenziert werden können. Sie ist also bei Hyperplasien und Lymphogranulomatosen am höchsten, während sie bei dem uniformen Bild eines Lymphosarkoms auf bis zu drei Zelltypen zurück geht. Auf der anderen Seite errechnen sich die Versuchswerte beim Lympho- oder Retikulosarkom aus einer bedeutend höheren Anzahl von registrierten Einzelzellen, wodurch die Einzelmessung mit einem geringeren statistischen Fehler behaftet ist (LINDER 161). Die Verteilung der einzelnen Meßwerte bringt meist eine breite asymmetrische Kurve, die sich aus der Superposition mehrerer Poissonverteilungen ergibt. Diese Poissonverteilungen dürfen verschiedenen Ploidiestufen zugeordnet werden (BUSANNY 41). Nach GRAF (78), SACHS (216), VAN DER WAERDEN (247) und WINNE (265) ist bei einem $p > 0,1$ das Ergebnis nicht signifikant, für $p = 0,05$ gilt der Grenzbereich und ein $p < 0,05$ ist signifikant.

Erläuterungen zur tabellarischen Darstellung der Ergebnisse:

Die Inkubationen werden durchgehend numeriert, sind aber nach den drei Medikamenten getrennt zusammengefaßt.

Zu Beginn jeder einzelnen Inkubation werden Diagnose, kurze anamnestische Angaben und das Adenogramm angeführt. Im Adenogramm finden sich alle Zellen des getesteten Lymphknotens wieder, während in der Tabelle nur die Zellen genannt werden, die für die Auswertung hinreichend markiert sind.

In einzelnen Fällen kommt es vor, daß nicht alle drei Synthesegruppen (Thymidin, Uridin und Leucin) ausgewertet werden, oder anstelle von drei Konzentrationen nur eine oder zwei beschrieben werden. Der Grund dafür liegt in der Zellarmut oder der zu niederen Markierung der entsprechenden Präparate, sodaß auf deren Darstellung verzichtet wird.

Sind an einem Lymphknoten verschiedene Medikamente getestet worden, so steht die Nummer der entsprechenden Inkubation in Klammern dabei.

Sind in den Präparaten weniger als 30 Zellen eines Typs aufzufinden, so werden die entsprechenden Ergebnisse eingeklammert und nicht für die Berechnung der Signifikanz herangezogen.

In den Tabellen dokumentieren die beiden übereinanderstehenden Ziffern jeweils die Ergebnisse eines Zelltyps: die obere Ziffer steht für den Markierungsindex, die untere für die mittlere Kornzahl. Die Signifikanz wird ebenso, nach Markierungsindex und mittlerer Kornzahl getrennt, für jede Dosis einzeln ermittelt.

Verwendete Abkürzungen:

δ = Markierungsindex = Prozentsatz der markierten Zellen.
MKZ = mittlere Kornzahl = arithmetisches Mittel der Körner eines Zelltyps. Abkürzungen für Zellen und Konzentrationen siehe Seite 8 bzw. Seite 4.

ERGEBNISSE

Inkubation 1

Diagnose: Lymphatische Hyperplasie.
Material: Haselnußgroßer Lymphknoten aus der Inguinalgegend rechts eines 7o-jährigen Patienten; seit 1/2 Jahr Lymphknotenschwellungen in der Inguinalgegend.
Adenogramm: Kleine Lymphozyten 777, große Lymphozyten 124, Lymphoblasten 25, große differenzierte Retikulumzellen 8, lymphatische Retikulumzellen 7, Plasmoblasten 13, Plasmazellen 31, Histiozyt 1, Segmentkernige 3, Mastzelle 1.
Medikament: Chlorochin.

DNA-Synthese	T	D_{II}	D_{III}	
gr.Lympho.	6,0	6,0	4,0	%
	5,0	6,5	5,0	MKZ
Lymphobl.	28,0	16,6	6,0	%
	10,4	10,6	5,0	MKZ
gr.diff.R.	38,0	34,0	8,0	%
	24,6	13,0	6,2	MKZ
lymph.R.	58,0	43,3	16,0	%
	22,3	13,0	6,9	MKZ
Plasmobl.	43,3	20,0	13,3	%
	12,7	12,5	7,5	MKZ
Signifikanz		$p < 0,01$	$p < 0,01$	%
		$p < 0,05$	$p < 0,025$	MKZ

RNA-Synthese	U	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	50,0	62,6	30,6	%
	7,4	6,5	7,3	MKZ
gr.Lympho.	94,0	84,0	80,0	%
	14,4	9,8	9,1	MKZ
Lymphobl.	100,0	90,0	83,3	%
	33,5	26,2	29,6	MKZ
gr.diff.R.	86,6	93,3	40,0	%
	21,1	18,8	14,5	MKZ
lymph.R.	100,0	100,0	96,6	%
	63,0	54,0	42,4	MKZ
Plasmobl.	90,0	100,0	100,0	%
	23,7	26,6	23,6	MKZ
Plasmaz.	90,0	96,6	90,0	%
	13,1	16,8	13,3	MKZ
undiff.R.	23,3	20,0	10,0	%
	7,8	7,5	5,0	MKZ
Signifikanz		($p > 0,1$)	$p < 0,025$	%
		($p > 0,1$)	$p < 0,05$	MKZ

Protein-Synthese	L	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	45,0	33,5	26,0	%
	10,8	6,6	7,1	MKZ
gr.Lympho.	100,0	74,0	44,0	%
	24,3	10,7	7,2	MKZ
Lymphobl.	96,6	96,5	76,6	%
	48,6	24,7	23,9	MKZ
gr.diff.R.	96,6	80,0	70,0	%
	53,4	12,3	15,9	MKZ
lymph.R.	100,0	96,6	100,0	%
	90,3	54,1	45,3	MKZ
Plasmobl.	96,6	96,6	96,6	%
	41,4	28,1	20,1	MKZ
Plasmaz.	100,0	100,0	56,5	%
	31,3	14,1	16,1	MKZ
undiff.R.	40,0	10,0	13,3	%
	11,2	5,0	8,7	MKZ
Signifikanz		$p < 0,01$	$p < 0,005$	%
		$p < 0,005$	$p < 0,005$	MKZ

Inkubation 2

Diagnose: Unspezifische Lymphknotenhyperplasie mit Verdacht auf beginnende Lymphogranulomatose.
Material: Lymphknoten eines 28-jährigen Patienten, seit 1/2 Jahr Lymphknotenschwellungen, keine Vorbehandlung.
Adenogramm: Kleine Lymphozyten 772, große Lymphozyten 140 Lymphoblasten 15, große differenzierte Retikulumzellen 4, lymphatische Retikulumzellen 16, Plasmoblasten 10, Plasmazellen 5, undifferenzierte Retikulumzellen 8, Makrophagen 25, Histiozyten 5.
Medikament: Chlorochin.

RNA-Synthese	U	D_I	D_{II}	D_{II}	
kl.Lympho.	39,3 9,2	46,0 6,2	50,5 4,5	26,5 5,9	% MKZ
gr.Lympho.	92,0 20,7	98,0 16,4	82,0 10,5	44,0 13,5	% MKZ
Lymphobl.	98,0 44,0	98,0 44,6	94,0 34,4	80,0 28,2	% MKZ
gr.diff.R.	60,0 20,0	80,0 17,5	70,0 16,3	62,0 19,3	% MKZ
lymph.R.	100,0 126,0	96,6 135,0	100,0 112,0	100,0 73,6	% MKZ
Plasmobl.	96,6 54,6	100,0 63,0	100,0 51,6	93,5 35,3	% MKZ
Plasmaz.	93,3 19,7	100,0 27,0	100,0 27,6	73,3 12,4	% MKZ
undiff.R.	23,3 8,5	30,0 8,3	36,6 7,4	14,0 8,8	% MKZ
Makrophagen	70,0 19,8	100,0 17,3	72,0 10,9	42,0 12,5	% MKZ
Signifikanz		$p < 0,1$ $(p > 0,1)$	$p < 0,1$ $p < 0,025$	$p < 0,01$ $p < 0,025$	% MKZ

DNA-Synthese	T	D_{II}	D_{III}	
gr.Lympho.	10,0	3,5	0	%
	16,3	10,0	0	MKZ
Lymphobl.	35,0	20,0	10,0	%
	19,3	9,1	8,3	MKZ
gr.diff.R.	26,5	30,0	14,5	%
	50,6	23,3	15,0	MKZ
lymph.R.	53,0	32,5	28,0	%
	56,6	26,2	20,5	MKZ
Plasmobl.	40,0	43,2	33,0	%
	31,9	16,3	14,5	MKZ
Signifikanz		$p < 0,01$	$p < 0,005$	%
		$p < 0,005$	$p < 0,01$	MKZ

Proteinsynthese	L	D_I	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	88,0	62,6	58,6	64,6	%
	10,2	6,4	7,4	6,8	MKZ
gr.Lympho.	98,0	100,0	90,0	98,0	%
	23,8	22,8	17,8	8,2	MKZ
Lymphobl.	100,0	100,0	100,0	96,6	%
	102,0	75,6	76,8	82,9	MKZ
gr.diff.R-	76,6	63,0	96,6	66,6	%
	25,0	28,0	20,1	31,2	MKZ
lymph.R.	100,0	97,0	100,0	100,0	%
	155,6	137,0	201,6	157,3	MKZ
Plasmobl.	100,0	100,0	100,0	100,0	%
	95,0	70,5	105,0	99,7	MKZ
Plasmaz.	100,0	100,0	100,0	95,0	%
	54,6	42,0	40,1	65,7	MKZ
undiff.R.	50,0	30,0	36,6	40,0	%
	13,0	9,4	7,4	9,5	MKZ
Signifikanz		$p < 0,05$	$(p > 0,1)$	$p < 0,025$	%
		$p < 0,01$	$(p > 0,1)$	$(p > 0,1)$	MKZ

Inkubation 3

Lymphadenose
(siehe Lymphknoten Nr.23)
Medikament: Chlorochin.

DNA-Synthese	D	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	3,0	0	0,5	%
	30,8	0	15,0	MKZ
gr.Lympho.	9,0	3,5	6,0	%
	35,0	23,3	20,0	MKZ
Lymphobl.	36,8	17,4	5,0	%
	54,3	23,7	15,0	MKZ
gr.diff.R.	(33,0)	0	0	%
	42,0	0	0	MKZ
lymph.R.	61,0	0	50,0	%
	46,8	0	27,5	MKZ
bas.Rdz.	(11,0)	0	0	%
	35,0	0	0	MKZ
Plasmobl.	36,8	0	73,0	%
	94,3	0	25,0	MKZ
Signifikanz		$p < 0,01$	$p < 0,025$	%
		$p < 0,00005$	$p < 0,00005$	MKZ

RNA-Synthese	U	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	17,0 21,2	18,0 18,4	17,5 18,0	% MKZ
gr.Lympho.	26,0 34,6	22,0 29,0	10,0 34,0	% MKZ
Lymphobl.	17,6 25,0	(60,0) (35,0)	(57,0) (32,5)	% MKZ
gr.diff.R.	0 0	- -	- -	% MKZ
lymph.R.	62,5 47,4	- -	(60,0) (32,0)	% MKZ
Bas.Rdz.	27,0 25,0	(33,0) (45,0)	(50,0) (30,0)	% MKZ
Plasmobl.	87,0 36,4	56,0 37,5	(33,0) (35,0)	% MKZ
undiff.R.	(30,0) 25,0	- -	- -	% MKZ
Signifikanz		(p > 0,1) (p > 0,1)	(p > 0,1) (p > 0,1)	% MKZ

Inkubation 4

Lymphogranulomatose
(siehe Lymphknoten Nr.14)
Medikament: Chlorochin

Protein-Synthese	L	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	63,0	46,0,	-	%
	9,7	6,2		MKZ
gr.Lympho.	86,0	87,1	10,0	%
	15,6	8,3	5,0	MKZ
Lymphobl.	92,0	90,0	14,3	%
	22,4	18,9	12,5	MKZ
gr.diff.R.	74,0	58,3	15,5	%
	21,6	21,8	10,0	MKZ
Plasmobl.	100,0	-	-	%
	31,0	-	-	MKZ
Plasmaz.	92,8	100,0	-	%
	23,1	10,0	-	MKZ
undiff.R-	32,0	14,3	-	%
	10,6	7,5	-	MKZ
Histioz.	100,0	-	19,9	%
	28,0	-	8,3	MKZ
Hodgkinz.	96,0	66,7	23,5	%
	44,6	43,7	62,5	MKZ
Signifikanz		$p < 0,1$	$p < 0,00005$	%
		$p < 0,025$	$p < 0,01$	MKZ

DNA-Synthesen	T	D_{II}	D_{III}	
gr.Lympho.	10,0	11,6	2,0	%
	13,0	5,0	5,0	MKZ
Lymphobl.	30,0	13,3	6,7	%
	16,7	20,0	7,5	MKZ
gr.diff.R.	30,0	24,9	13,3	%
	6,1	26,4	6,3	MKZ
Plasmobl.	49,9	25,0	25,0	%
	11,7	17,5	6,3	MKZ
Histioz.	3,4	3,3	-	%
	5,0	15,0	-	MKZ
Hodgkinz.	33,3	41,4	14,0	%
	38,2	26,7	7,9	MKZ
Signifikanz		$p < 0,1$	$p < 0,005$	%
		$(p > 0,1)$	$p < 0,025$	MKZ

RNA-Synthesen	U	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	42,0	5,0	4,0	%
	5,7	6,0	6,3	MKZ
gr.Lympho.	50,0	24,0	9,1	%
	12,6	6,3	5,0	MKZ
gr.diff.R.	56,0	40,0	15,0	%
	15,5	13,1	6,7	MKZ
undiff.R.	29,9	4,0	-	%
	8,9	5,0	-	MKZ
Histioz.	46,7	55,6	8,0	%
	9,3	8,0	7,5	MKZ
Hodgkinz.	100,0	93,3	27,8	%
	21,4	21,4	12,0	MKZ
Signifikanz		$p < 0,01$	$p < 0,0005$	%
		$p < 0,1$	$p < 0,005$	MKZ

Inkubation 5

Lymphogranulomatose
(siehe Lymphknoten Nr.12)
Medikament: Chlorpromazin

RNA-Synthese	U	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	53,3	32,7	19,0	%
	9,0	6,6	6,6	MKZ
gr.Lympho.	70,0	78,0	66,0	%
	29,0	18,0	14,4	MKZ
Lymphobl.	90,0	88,0	75,0	%
	45,4	30,7	23,2	MKZ
gr.diff.R.	76,7	100,0	60,0	%
	65,4	45,0	25,0	MKZ
Hodgkinz.	91,8	100,0	100,0	%
	101,7	64,2	48,0	MKZ
Bas.Rdz.	70,0	80,0	76,7	%
	27,1	29,1	24,3	MKZ
Plasmobl.	95,0	95,0	100,0	%
	40,0	43,2	31,2	MKZ
Plasmaz.	90,0	100,0	93,3	%
	26,9	31,3	15,9	MKZ
undiff.R.	40,0	28,0	4,0	%
	29,7	15,7	7,5	MKZ
Histioz.	90,0	80,0	63,3	%
	10,5	19,0	10,8	MKZ
Signifikanz		($p > 0,1$)	$p < 0,05$	%
		$p < 0,05$	$p < 0,005$	MKZ

Protein-Synthese	L	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	69,3	61,0	46,3	%
	9,2	10,1	7,1	MKZ
gr.Lympho.	94,0	84,0	82,3	%
	23,3	22,8	16,5	MKZ
Lymphobl.	98,0	97,5	96,0	%
	40,8	42,3	40,1	MKZ
gr.diff.R.	100,0	68,7	47,8	%
	45,0	68,1	47,8	MKZ
Hodgkinz.	100,0	100,0	100,0	%
	84,2	77,5	68,6	MKZ
Bas.Rdz.	96,7	96,7	90,0	%
	38,6	34,1	38,8	MKZ
Plasmobl.	100,0	100,0	96,7	%
	46,5	49,2	48,4	MKZ
Plasmaz.	100,0	100,0	87,1	%
	32,5	36,8	35,7	MKZ
undiff.R.	26,7	17,3	22,0	%
	8,7	8,3	8,6	MKZ
Histioz.	100,0	100,0	93,3	%
	25,0	28,7	23,2	MKZ
Signifikanz		$p < 0,025$ ($p > 0,1$)	$p < 0,025$ ($p > 0,1$)	% MKZ

DNA-Synthese	T	D_{II}	D_{III}	
gr.Lympho.	22,0	2,9	6,0	%
	15,5	12,5	5,0	MKZ
Lymphobl.	34,7	26,7	16,7	%
	20,6	15,0	11,0	MKZ
gr.diff.R.	30,0	13,0	13,0	%
	22,0	17,3	16,7	MKZ
Hodgkinz.	48,0	26,7	23,3	%
	18,7	14,4	22,8	MKZ
Bas.Rdz.	35,0	2,5	10,0	%
	19,3	12,5	8,3	MKZ
Plasmobl.	71,4	-	-	%
	12,0	-	-	MKZ
Histioz.	6,7	8,0	0	%
	12,5	5,0	0	MKZ
Signifikanz		p < 0,01	p < 0,01	%
		p < 0,001	p < 0,005	MKZ

Inkubation 6

Lymphogranulomatose
(siehe Lymphknoten Nr.14)
Medikament: C hlorpromazin

RNA-Synthese	U	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	42,0	5,0	-	%
	5,7	8,0	-	MKZ
gr.Lympho.	50,0	24,0	20,0	%
	12,6	10,8	10,5	MKZ
Lymphobl.	93,3	56,7	50,0	%
	14,1	15,0	14,0	MKZ
gr.diff.R.	36,0	72,5	56,7	%
	15,5	11,2	12,4	MKZ
Plasmobl.	100,0	(50,0)	(66,7)	%
	15,4	20,0	7,5	MKZ
Plasmaz.	80,0	53,8	70,0	%
	11,9	10,7	10,0	MKZ
undiff.R.	29,9	8,0	8,0	%
	8,9	6,2	6,3	MKZ
Histioz.	46,7	27,8	-	%
	9,3	6,0	-	MKZ
Hodgkinz.	100,0	88,6	68,0	%
	21,4	21,3	13,1	MKZ
Sternbergz.	100,0	60,0	-	%
	11,7	13,3	-	MKZ
Signifikanz		$p < 0,01$	$p < 0,001$	%
		($p > 0,1$)	$p < 0,001$	MKZ

DNA-Synthese	T	D_{II}	D_{III}	
gr.Lympho.	10,0	10,0	6,0	%
	13,0	17,0	10,0	MKZ
Lymphobl.	30,0	36,0	4,0	%
	16,7	15,7	5,0	MKZ
Plasmobl.	49,3	37,5	30,0	%
	11,7	21	11,7	MKZ
Hodgkinz.	33,0	27	10,0	%
	38,2	27	20,0	MKZ
Signifikanz		$p < ,1$	$p < 0,005$	%
		$(p > ,1)$	$p < 0,1$	MKZ

Inkubation 7

Diagnose: Chronische Lymphadenose.
Material: bohnengroßer, weicher Axillarlymphknoten eines 56-jährigen Patienten, seit 18 Monaten Lymph-Knotenschwellungen, keine Vorbehandlung.
Adenogramm: Kleine Lymphozyten 904, große Lymphozyten 82, Lymphoblasten 12, Granulozyt 1, Mastzelle 1.
Medikament: Chlorpromazin.

DNA-Synthese	T	D_I	D_{II}	D_{III}	
gr.Lympho.	14,0	4,0	10,0	4,0	%
	21,4	12,5	21,0	15,0	MKZ
Lymphobl.	40,0	14,3	44,0	28,0	%
	40,0	83,0	31,8	66,4	MKZ
Signifikanz		$(p > 0,1)$	$(p > 0,1)$	$p < 0,05$	%
		$(p > 0,1$	$(p > 0,1)$	$(p > 0,1)$	MKZ

RNA-Synthese	U	D_I	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	52,0	30,0	38,0	36,5	%
	8,6	6,8	8,3	7,9	MKZ
gr.Lympho.	72,0	59,0	67,0	60,9	%
	11,9	10,3	16,0	10,7	MKZ
Lymphobl.	88,0	77,5	84,0	78,9	%
	27,5	19,5	26,1	23,7	MKZ
Signifikanz		$p > 0,1$	$(p > 0,1)$	$p < 0,01$	%
		$p < 0,025$	$(p > 0,1)$	$p < 0,1$	MKZ

Protein-Synthese	L	D_I	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	46,0 3,2	38,0 7,7	41,5 8,8	37,0 7,5	% MKZ
gr.Lympho.	61,6 13,3	66,0 14,7	72,0 12,2	64,0 10,5	% MKZ
Lymphobl.	96,0 35,5	86,7 27,7	82,0 27,7	82,0 26,0	% MKZ
Signifikanz		$p < 0,025$ $(p > 0,1)$	$(p > 0,1)$ $(p > 0,1)$	$(p > 0,1)$ $(p > 0,1)$	% MKZ

Inkubation 8

Lymphadenose
(siehe Lymphknoten Nr.23)
Medikament: Chlorpromazin

RNA-Synthese	U	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	17,0	30,0	13,0	%
	21,2	22,6	18,3	MKZ
gr.Lympho.	26,0	38,0	12,0	%
	34,6	41,0	12,7	MKZ
Lymphobl.	17,6	80,0	22,0	%
	25,0	41,0	27,5	MKZ
lymph.R.	62,5	50,0	(18,3)	%
	47,4	37,5	(36,3)	MKZ
Bas.Rdz.	27,0	-	-	%
	25,0	-	-	MKZ
Plasmobl.	87,0	50,0	(20,0)	%
	36,4	85,0	(15,0)	MKZ
Plasmaz.	20,0	33,0	(33,3)	%
	17,5	(25,0)	(25,0)	MKZ
Signifikanz		$p > 0,1$	$p > 0,1$	%
		$p > 0,1$	$p > 0,1$	MKZ

DNA-Synthese	T	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	3,0	1,0	0	%
	30,8	17,5	0	MKZ
gr.Lympho.	9,0	2,0	4,0	%
	35,0	20,0	22,5	MKZ
Lymphobl.	38,3	4,0	3,5	%
	54,3	30,0	15,0	MKZ
lymph.R.	61,0	7,5	62,5	%
	46,8	20,0	15,0	MKZ
Plasmobl.	35,3	16,5	0	%
	49,3	20,0	0	MKZ
Signifikanz		$p < 0,005$	$p < 0,005$	%
		$p < 0,005$	$p < 0,00005$	MKZ

Inkubation 9

Diagnose: Reaktive Lymphknotenhyperplasie.
Material: Haselnußgroßer, weicher Halslymphknoten eines 82-jährigen Patienten; generalisierte Lymphknotenschwellungen, nicht vorbehandelt.
Adenogramm: Kleine Lymphozyten 636, große Lymphozyten 131, Lymphoblasten 20, große differenzierte Retikulumzellen 10, lymphatische Retikulumzellen 9, basophile Rundzellen 2, Plasmoblasten 6, Plasmazellen 4, undifferenzierte Retikulumzellen 51, Makrophagen 46, Histiozyten 14.
Medikament: Chlorpromazin.

DNA-Synthese	T	D_{II}	D_{III}	
gr.Lympho.	10,0	6,0	4,0	%
	11,0	15,0	10,0	MKZ
Lymphobl.	38,0	28,0	28,0	%
	25,7	26,4	12,7	MKZ
gr.diff.R.	42,0	20,0	30,0	%
	26,6	39,0	25,6	MKZ
lymph.R.	42,0	36,0	30,0	%
	56,6	41,3	16,5	MKZ
Plasmobl.	88,0	53,0	36,5	%
	26,7	35,6	18,7	MKZ
undiff.R.	2,0	0	-	%
	10,0	0	-	MKZ
Signifikanz		$p < 0,025$ ($p > 0,1$)	$p < 0,025$ $p < 0,1$	% MKZ

RNA-Synthese	U	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	82,0	78,0	69,0	%
	62,7	7,1	4,6	MKZ
gr.Lympho.	100,0	100,0	86,0	%
	76,9	25,5	12,5	MKZ
Lymphobl.	100,0	100,0	93,5	%
	25,0	61,3	36,3	MKZ
gr.diff.R.	43,0	65,0	26,5	%
	38,6	25,7	14,6	MKZ
lymph.R.	97,0	90,0	(100,0)	%
	136,7	132,2	100,4	MKZ
Plasmobl.	100,0	90,0	(100,0)	%
	86,2	95,2	55,0	MKZ
Plasmaz.	93,2	70,0	(100,0)	%
	59,6	76,7	41,0	MKZ
undiff.R.	20,0	22,0	30,0	%
	13,3	5,7	6,8	MKZ
Signifikanz		($p > 0,1$)	($p > 0,1$)	%
		($p > 0,1$)	$p < 0,01$	MKZ

Protein-Synthese	L	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	99,0	84,0	80,0	%
	9,7	6,7	7,3	MKZ
gr.Lympho.	100,0	100,0	96,0	%
	36,9	22,3	21,8	MKZ
Lymphobl.	100,0	100,0	98,0	%
	66,6	53,5	66,0	MKZ
gr.diff.R.	88,0	66,0	32,0	%
	25,2	25,3	3,6	MKZ
lymph.R.	94,0	98,0	97,0	%
	173,3	170,6	143,1	MKZ
Plasmobl.	100,0	100,0	100,0	%
	125,0	117,0	116,3	MKZ
Plasmaz.	100,0	100,0	100,0	%
	91,3	97,7	64,4	MKZ
Signifikanz		$p < 0,1$	$p < 0,05$	%
		$p > 0,1$	$p < 0,025$	MKZ

Inkubation 10

Retikulose
(siehe Lymphknoten Nr.22)
Medikament: Chlorpromazin

RNA-Synthese	U	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	59,0	48,0	31,5	%
	10,6	17,1	8,7	MKZ
gr.Lympho.	74,0	70,0	65,0	%
	18,4	13,3	13,5	MKZ
Lymphobl.	72,6	75,9	71,5	%
	29,5	22,8	29,0	MKZ
gr.diff.R.	50,0	36,0	27,0	%
	19,1	13,9	10,2	MKZ
lymph.R.	100,0	89,1	84,0	%
	64,0	50,7	57,1	MKZ
Plasmobl.	100,0	85,8	80,0	%
	52,2	35,9	35,3	MKZ
Plasmaz.	89,1	92,4	60,0	%
	25,5	26,2	23,3	MKZ
undiff.R.	10,0	6,0	10,0	%
	13,0	8,3	15,0	MKZ
Signifikanz		$p < 0,05$	$p < 0,005$	%
		$p < 0,01$	$p < 0,025$	MKZ

DNA-Synthese	T	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	2,0	0,6	0	%
	32,5	15,0	0	MKZ
gr.Lympho.	20,0	4,0	4,0	%
	20,0	25,0	10,0	MKZ
Lymphobl.	28,6	31,4	22,0	%
	17,5	15,5	15,4	MKZ
gr.diff.R.	2,0	1,0	0	%
	22,5	5,0	0	MKZ
lymph.R.	45,7	34,0	20,0	%
	32,2	21,8	24,0	MKZ
Plasmobl.	45,7	48,0	29,0	%
	28,1	15,0	36,2	MKZ
Plasmaz.	36,0	20,0	20,0	%
	15,0	9,1	11,6	MKZ
Signifikanz		$p < 0,1$	$p < 0,01$	%
		$p < 0,025$	$p < 0,05$	MKZ

Protein-Synthese	L	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	55,0	54,0	39,0	%
	7,3	8,7	9,6	MKZ
gr.Lympho.	72,0	78,0	70,0	%
	21,3	19,2	19,3	MKZ
Lymphobl.	86,7	95,0	75,0	%
	29,8	30,5	26,3	MKZ
Retikulumz.	100,0	95,0	100,0	%
	91,0	90,0	70,9	MKZ
Plasmobl.	96,7	92,3	100,0	%
	57,0	62,1	53,0	MKZ
Plasmaz.	93,3	90,0	100,0	%
	31,8	33,3	29,4	MKZ
undiff.R.	12,0	10,0	8,0	%
	6,7	8,0	8,7	MKZ
Signifikanz		$(p > 0,1)$	$(p > 0,1)$	%
		$(p > 0,1)$	$p < 0,1$	MKZ

Inkubation 11

Diagnose: Lymphosarkom.
Material: Weicher, kirschgroßer Lymphknoten aus der rechten Cervikalgegend eines 57-jährigen Patienten.
Adenogramm: Kleine Lymphozyten 119, mittlere basophile Sarkomzellen 758, große basophile Sarkomzellen 27, mittlere helle Sarkomzellen 72, große helle Sarkomzellen 24, Plasmazellen 13, Plasmoblast 1, Histiozyt 1.

RNA-Synthese	U	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	61,0	54,0	37,0	%
	10,9	10,7	9,7	MKZ
mittl.baso.	68,0	68,0	64,0	%
Sarkomz.	21,6	22,2	16,9	MKZ
gr.baso.	98,0	96,0	82,0	%
Sarkomz.	69,8	70,0	57,1	MKZ
mittl.helle	52,0	56,0	28,0	%
Sarkomz.	13,7	11,2	11,6	MKZ
gr.helle	72,0	84,0	66,0	%
Sarkomz.	52,7	44,5	33,9	MKZ
Signifikanz		$(p > 0,1)$	$p < 0,025$	%
		$(p > 0,1)$	$p < 0,05$	MKZ

DNA-Synthese	T	D_{II}	D_{III}	
mittl.Baso.	7,o	4,0	1,0	%
Sarkomz.	51,7	46,2	30,0	MKZ
gr.baso.	53,0	56,0	40,0	%
Sarkomz.	142,1	117,8	53,0	MKZ
gr.helle	56,0	48,0	40,0	%
Sarkomz.	105,7	67,9	33,7	MKZ
Signifikanz		(p > 0,1)	p < 0,05	%
		p < 0,1	p < 0,05	MKZ

Protein-Synthese	L	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	85,0	77,0	62,0	%
	10,7	11,5	9,6	MKZ
mittl.baso.	86,0	62,0	66,0	%
Sarkomz.	26,2	22,8	20,4	MKZ
gr.baso.	98,0	98,0	78,0	%
Sarkomz.	102,5	97,1	71,4	MKZ
mittl.helle	55,0	46,0	50,0	%
Sarkomz.	17,1	16,9	14,0	MKZ
gr.helle	88,0	70,0	66,0	%
Sarkomz.	63,5	52,8	42,2	MKZ
Signifikanz		p < 0,05	p < 0,005	%
		p < 0,1	p < 0,05	MKZ

Inkubation 12

Diagnose: Lymphogranulomatose (histolog. Übergang in Hodgkinsarkom).

Material: Haselnußgroßer, weicher Lymphknoten aus der linken Axillargegend eines 67-jährigen Patienten; innerhalb von vier Wochen massive Lymphknotneschwellungen; nicht vorbehandelt.

Adenogramm: Kleine Lymphozyten 537, große Lymphozyten 175, Lymphoblasten 54, große differenzierte Retikulumzellen 88, Hodgkinzellen 41, basophile Rundzellen 12, Plasmoblast 1, Plasmazellen 10, undifferenzierte Retikulumzellen 48, Histiozyten 18, Granulozyten 16, Fibroblast 1, Eosinophile 2.

Medikament: Phenylbutazon.

RNA-Synthese	U	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	53,3	19,0	0	%
	9,0	7,9	0	MKZ
gr.Lympho.	70,0	31,4	9,2	%
	29,0	7,0	7,5	MKZ
Lymphobl.	90,0	60,0	10,0	%
	45,4	19,0	6,3	MKZ
gr.diff.R.	76,7	76,7	17,5	%
	65,4	22,1	7,8	MKZ
Hodgkinz.	91,8	71,4	21,4	%
	101,7	27,8	15,0	MKZ
Bas.Rdz.	70,0	55,0	13,3	%
	27,1	14,1	7,5	MKZ
Plasmobl.	95,0	68,0	15,0	%
	40,0	18,8	6,7	MKZ
Plasmaz.	90,0	63,3	12,0	%
	26,8	3,5	8,3	MKZ
undiff.R.	40,0	10,0	0	%
	19,7	6,3	0	MKZ
Signifikanz		$p < 0,0005$	$p < 0,00005$	%
		$p < 0,005$	$p < 0,005$	MKZ

DNA-Synthese	T	D_{II}	D_{III}	
gr.Lympho.	22,0	12,0	0	%
	15,5	18,3	0	MKZ
Lymphobl.	34,7	20,7	0	%
	20,6	20,8	0	MKZ
gr.diff.R.	30,0	16,0	2,0	%
	28,0	7,5	5,2	MKZ
Hodgkinz.	48,0	40,0	3,3	%
	18,7	14,6	5,0	MKZ
Bas.Rdz.	35,0	26,9	0	%
	19,3	7,1	0	MKZ
Plasmobl.	71,4	-	-	%
	12,0	-	-	MKZ
Histioz.	6,7	0	-	%
	12,5	0	-	MKZ
Signifikanz		$p < 0,00005$	$p < 0,005$	%
		$p < 0,025$	$p < 0,0005$	MKZ

Proteinsynthese	L	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	69,3	68,2	1,0	%
	9,2	7,5	5,0	MKZ
gr.Lympho.	94,0	70,0	4,0	%
	23,3	15,5	7,5	MKZ
Lymphobl.	98,0	76,7	6,0	%
	40,8	25,3	6,7	MKZ
gr.diff.R.	100,0	68,7	4,0	%
	45,0	45,2	7,8	MKZ
Hodgkinz.	100,0	90,0	8,0	%
	84,2	59,8	7,5	MKZ
Bas.Rdz.	96,7	65,0	8,0	%
	38,6	25,8	10,0	MKZ
Plasmobl.	100,0	93,3	10,0	%
	46,5	48,7	5,0	MKZ
Plasmaz.	100,0	96,7	10,0	%
	32,5	25,8	5,0	MKZ
undiff.R.	26,7	6,7	0	%
	7,5	8,7	15,0	MKZ
Signifikanz		$p < 0,005$	$p < 0,00005$	%
		$p < 0,05$	$p < 0,00005$	MKZ

Inkubation 13

Diagnose: Lymphogranulomatose.
Material: Mandelgroßer Lymphknoten aus der rechten Inguinalgegend eines 56-jährigen Patienten; seit 1/2 Jahr kleinere Lymphknotenschwellungen, keine Vorbehandlung.
Adenogramm: Kleine Lymphozyten 616, große Lymphozyten 148, Lymphoblasten 21, große differenzierte Retikulumzellen 32, Plasmoblasten 7, Plasmazellen 6, Histiozyten 40, Granulozyten 6, Hodgkinzellen 12, Eosinophile 6, undifferenzierte Retikulumzellen 114, Sternbergzellen 2.
Medikament: Phenylbutazon.

DNA-Synthese	U	D_I	D_{II}	D_{II}	
kl.Lympho.	34,0	51,0	11,6	0	%
	8,8	11,5	8,2	0	MKZ
gr.Lympho.	74,0	82,0	36,0	14,0	%
	18,6	23,8	12,3	13,6	MKZ
Lymphobl.	96,7	94,3	75,0	36,7	%
	38,8	43,5	22,0	10,0	MKZ
gr.diff.R.	72,0	73,3	50,0	6,0	%
	40,0	42,0	19,4	20,0	MKZ
Plasmobl.	100,0	85,7	88,0	40,0	%
	60,7	41,3	32,3	15,0	MKZ
Plasmaz.	73,3	80,0	60,0	5,0	%
	26,8	29,5	20,4	15,0	MKZ
undiff.R.	12,0	13,3	4,0	2,0	%
	9,1	25,0	15,0	10,0	MKZ
Histioz.	70,3	33,0	20,0	10,0	%
	19,5	19,0	16,2	13,3	MKZ
Hodgkinz.	100,0	73,3	100,0	60,0	%
	91,5	73,6	34,5	20,0	MKZ
Signifikanz		$(p > 0,1)$	$p < 0,005$	$p < 0,00005$	%
		$(p > 0,1)$	$p < 0,025$	$p < 0,025$	MKZ

DNA-Synthese	T	D_I	D_{II}	D_{III}	
gr.Lympho.	14,8 12,8	8,0 25,0	2,0 10,0	2,0 5,0	% MKZ
Lymphobl.	50,0 18,3	40,0 19,1	23,3 10,7	10,0 6,7	% MKZ
gr.diff.R.	30,0 19,3	28,5 18,0	4,0 10,0	2,0 20,0	% MKZ
Plasmobl.	63,3 21,3	80,0 25,0	40,0 11,2	15,4 16,3	% MKZ
undiff.R.	2,0 5,0	0 0	0 0	0 0	% MKZ
Histioz.	15,5 10,0	4,0 22,5	12,5 12,0	6,7 7,5	% MKZ
Holgkinz.	42,8 32,0	60,0 39,2	37,1 12,7	15,0 13,3	% MKZ
Signifikanz		$p < 0,005$ $p < 0,05$	$p < 0,005$ $p < 0,025$	$p < 0,005$ $p < 0,025$	% MKZ

Inkubation 14

Diagnose: Lymphogranulomatose.
Material: Kirschgroßer, derber Lymphknoten aus der linken Halsgegend eines 23-jährigen Patienten.
Adenogramm: Kleine Lymphozyten 504, große Lymphozyten 144, Lymphoblasten 29, große differenzierte Retikulumzellen 33, Plasmoblasten 7, Plasmazellen 12, undifferenzierte Retikulumzellen 30, Eosinophile 12, Histiozyten 18, Granulozyten 34, Hodgkinzellen 26, Sternbergzellen 2.
Medikament: Phenylbutazon.

Protein-Synthese	L	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	63,0	48,4	11,0	%
	9,7	6,3	5,9	MKZ
gr.Lympho.	86,0	56,0	44,0	%
	15,6	10,7	7,0	MKZ
Lymphobl.	92,0	76,7	79,9	%
	22,4	20,4	10,4	MKZ
gr.diff.R.	74,0	50,0	44,0	%
	21,6	15,2	11,4	MKZ
Plasmobl.	100,0	-	-	%
	31,0	-	-	MKZ
Plasmaz.	92,8	77,0	81,8	%
	23,1	21,4	8,3	MKZ
undiff.R.	32,0	10,0	6,0	%
	10,6	10,0	10,0	MKZ
Hodgkinz.	96,0	83,3	70,0	%
	44,6	37,0	20,2	MKZ
Sterbergz.	100,0	-	66,6	%
	68,3	-	10,0	MKZ
Signifikanz		$p < 0,0005$	$p < 0,0005$	%
		$p < 0,01$	$p < 0,01$	MKZ

DNA-Synthese	T	D_{II}	D_{III}	
gr.Lympho.	10,0	10,0	4,0	%
	13,0	10,0	7,5	MKZ
Lymphobl.	30,0	23,3	16,7	%
	16,7	11,4	13,0	MKZ
gr.diff.R.	30,0	10,0	17,5	%
	6,1	13,3	14,3	MKZ
Plasmobl.	49,9	20,0	28,6	%
	11,7	11,3	17,5	MKZ
Hodgkinz.	33,3	26,0	15,0	%
	38,2	26,5	14,2	MKZ
Sternbergz.	-	22,2	20,0	%
	-	10,0	15,0	MKZ
Signifikanz		$p < 0,05$	$p < 0,01$	%
		$(p > 0,1)$	$(p > 0,1)$	MKZ

RNA-Synthese	U	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	42,0	5,0	0,6	%
	5,7	6,0	5,0	MKZ
gr.Lympho.	50,0	44,0	10,0	%
	12,6	9,8	7,0	MKZ
Lymphobl.	93,3	83,3	10,0	%
	14,1	17,8	6,3	MKZ
gr.diff.R.	36,0	48,0	22,0	%
	15,5	13,1	8,6	MKZ
Plasmobl.	100,0	84,6	-	%
	15,4	35,0	-	MKZ
Plasmaz.	80,0	72,2	-	%
	11,9	15,4	-	MKZ
undiff.R.	29,9	12,0	-	%
	8,9	6,7	-	MKZ
Hodgkinz.	100,0	62,0	37,5	%
	21,4	22,6	15,3	MKZ
Sterbergz.	100,0	-	(100,0)	%
	11,7	-	20,0	MKZ
Signifikanz		$p < 0,05$	$p < 0,0005$	%
		$(p > 0,1)$	$p > 0,005$	MKZ

Inkubation 15

Diagnose: Reticulosarkom.
Material: Einige erbsgroße Halslymphknoten einer 43-jährigen Patientin, bei der seit 1 1/2 Jahren eine Reticulose bekannt ist; keine Vorbehandlung.
Adenogramm: Kleine Lymphozyten 194, große Lymphozyten 51, kleine Sarkomzellen 522, große Sarkomzellen 107, helle Sarkomzellen 111, Granulozyten 13.
Medikament: Phenylbutazon.

DNA-Synthese	T	D_{II}	
gr.Lympho.	33,0	2,0	%
	15,0	5,0	MKZ
kl.Sarkomz.	4,0	1,0	%
	22,5	5,0	MKZ
gr.Sarkomz.	8,0	10,0	%
	10,0	8,0	MKZ
he.Sarkomz.	4,0	2,0	%
	25,0	40,0	MKZ
Signifikanz		(p> 0,1)	%
		(p> 0,1)	MKZ

RNA-Synthese	U	D_{II}	%
kl.Lympho.	34,0	31,0	%
	7,4	8,1	MKZ
gr.Lympho.	72,0	66,0	%
	12,0	12,6	MKZ
kl.Sarkomz.	71,0	38,.	%
	19,2	23,8	MKZ
gr.Sarkomz.	48,0	72,0	%
	60,8	33,7	MKZ
he.Sarkomz.	70,0	52,0	%
	30,4	26,3	MKZ
Signifikanz		p< 0,1	%
		(p < 0,1)	MKZ

Protein-Synthese	L	D_{II}	
kl.Lympho.	49,0 8,8	32,0 7,8	% MKZ
gr.Lympho.	54,0 9,1	50,0 12,0	% MKZ
kl.Sarkomz.	64,0 14,8	23,0 20,4	% MKZ
gr.Sarkomz.	96,0 46,1	56,0 35,9	% MKZ
he.Sarkomz.	74,0 25,5	14,0 11,2	% MKZ
Signifikanz		$p < 0,025$ $(p > 0,1)$	% MKZ

Inkubation 16

Diagnose: **Reticulosarkom.**
Material: Walnußgroßer, weicher Lymphknoten aus der linken Cervikalgegend eines 53-jährigen Patienten; seit neun Monaten multiple Lymphknotenschwellungen; vorbehandelt.
Adenogramm: Kleine Lymphozyten 359, mittlere basophile Sarkomzellen 430, große basophile Sarkomzellen 139, helle Sarkomzellen 56, Histiozyten 16.
Medikament: Phenylbutazon.

RNA-Synthese	U	D_I	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	81,0	27,0	10,0	0	%
	9,6	7,0	5,0	0	MKZ
mittl.baso.	94,0	74,0	40,0	5,0	%
Sarkomz.	27,5	25,3	16,1	5,0	MKZ
gr.baso.	100,0	90,0	96,0	8,0	%
Sarkomz.	74,6	57,7	28,5	12,5	MKZ
helle	94,0	66,0	66,0	10,0	%
Sarkomz.	39,5	47,7	22,9	6,0	MKZ
Histioz.	68,0	53,0	63,0	0	%
	14,0	12,0	9,0	0	MKZ
Signifikanz		$p < 0,025$	$p < 0,05$	$p < 0,00005$	%
		$(p > 0,1)$	$p < 0,05$	$p < 0,025$	MKZ

DNA-Synthese	T	D_I	D_{II}	D_{III}	
mittl.baso.	14,0	6,0	7,0	3,0	%
Sarkomz.	16,4	18,6	12,1	18,0	MKZ
gr.baso.	32,0	22,0	12,0	12,0	%
Sarkomz.	25,6	19,5	26,6	22,5	MKZ
helle	20,0	12,0	14,0	8,0	%
Sarkomz.	33,5	11,6	8,5	33,5	MKZ
Signifikanz		$p < 0,005$ ($p > 0,1$)	$p < 0,01$ ($p > 0,1$)	$p < 0,005$ ($p > 0,1$)	% MKZ

Protein-Synthese	L	D_I	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	56,0	24,0	15,0	0	%
	6,0	5,1	6,3	0	MKZ
mittl.baso.	100,0	86,0	43,0	6,0	%
Sarkomz.	32,9	17,9	9,5	6,6	MKZ
gr.baso.	100,0	100,0	96,0	12,0	%
Sarkomz.	26,0	16,2	11,0	(15,0)	MKZ
Histioz.	100,0	50,0	30,0	-	%
	27,2	25,0	14,0	-	MKZ
Signifikanz		$p < 0,1$	$p < 0,025$	$p < 0,0005$	%
		$p < 0,1$	$p < 0,1$	$p < 0,05$	MKZ

Inkubation 17

Diagnose: Retothelsarkom.
Material: Haselnußgroßer Halslymphknoten eines 66-jährigen Patienten; seit einem Jahr multiple Lymphknotenschwellungen im Halsbereich; keine Vorbehandlung.
Adenogramm: Kleine Lymphozyten 604, große Lymphozyten 7, mittlere Sarkomzellen 220, große Sarkomzellen 82, mehrkernige Riesenzellen 7, Plasmazellen 30, Makrophagen 45, Granulozyten 15.
Medikament: Phenylbutazon.

RNA-Synthese	U	D_I	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	74,0	75,0	39,7	0	%
	8,9	8,8	6,0	0	MKZ
gr.Lympho.	100,0	92,0	76,0	4,0	%
	20,8	18,5	16,6	5,0	MKZ
mittl. Sarkomz.	100,0	100,0	100,0	13,0	%
	65,3	68,7	22,5	8,4	MKZ
gr.Sarkomz.	100,0	100,0	100,0	22,0	%
	142,7	137,1	71,8	8,4	MKZ
Plasmaz.	100,0	100,0	(100,0)	14,2	%
	44,7	42,3	15,3	5,0	MKZ
Makroph.	100,0	94,0	74,0	4,0	%
	40,0	39,2	27,4	5,0	MKZ
Signifikanz		$(p > 0,1)$	$p < 0,05$	$p < 0,00005$	%
		$(p > 0,1)$	$p < 0,05$	$p < 0,025$	MKZ

DNA-Synthese	T	D_I	D_{II}	D_{III}	
mittl. Sarkomz.	19,0 25,0	14,0 28,9	5,5 16,3	3,0 15,0	% MKZ
gr.Sarkomz.	60,0 62,7	50,0 65,4	24,0 30,4	12,0 31,0	% MKZ
Makroph.	27,5 14,6	23,0 13,0	12,0 6,5	3,0 10,0	% MKZ
Signifikanz		$p < 0,1$ $(p > 0,1)$	$p < 0,025$ $p < 0,05$	$p < 0,05$ $p < 0,1$	% MKZ

Protein-Synthese	L	D_I	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	99,0 22,3	97,0 14,7	83,3 9,9	1,0 5,0	% MKZ
gr.Lympho.	100,0 34,0	100,0 33,4	100,0 14,2	4,0 5,0	% MKZ
mittl. Sarkomz.	100,0 95,0	100,0 83,0	100,0 39,6	6,5 5,7	% MKZ
gr.Sarkomz.	100,0 207,8	100,0 230,6	99,0 110,5	27,0 6,5	% MKZ
Plasmaz.	100,0 131,9	100,0 129,4	100,0 88,8	17,6 5,0	% MKZ
Makroph.	100,0 233,9	98,0 240,7	90,0 105,2	20,0 6,5	% MKZ
Signifikanz		$(p > 0,1)$ $(p > 0,1)$	$p < 0,1$ $p < 0,025$	$p < 0,00005$ $p < 0,025$	% MKZ

Inkubation 18

Diagnose: Lymphosarkom.
Material: Erbsgroßer, sehr weicher Zervikallymphknoten eines 31-jährigen Patienten, foudroyanter Krankheitsverlauf; nicht vorbehandelt.
Adenogramm: Kleine Lymphozyten 380, große Lymphozyten 73, Lymphoblast 1, große Sarkomzellen 157, kleine Sarkomzellen 379, Plasmoblast 1, Plasmazellen 2, Makrophagen 3, Granulozyten 4.
Medikament: Phenylbutazon.

RNA-Synthese	U	D_I	D_{II}	
kl.Lympho.	58,0	40,0	0	%
	9,2	7,1	0	MKZ
gr.Lympho.	72,5	70,0	0	%
	15,3	15,0	0	MKZ
gr.Sarkomz.	82,0	95,0	0	%
	48,8	35,7	0	MKZ
kl.Sarkomz.	92,0	77,0	0	%
	22,2	19,0	0	MKZ
Makrophagen	58,3	50,0	0	%
	12,1	13,0	0	MKZ
Signifikanz		$p < 0,01$	$p < 0,0005$	%
		$p < 0,1$	$p < 0,025$	MKZ

DNA-Synthese	T	D_{II}	D_{III}	
gr.Lympho.	4,0	6,0	0	%
	7,5	10,0	0	MKZ
gr.Sarkomz.	40,0	41,0	0	%
	28,0	30,6	0	MKZ
kl.Sarkomz.	30,0	34,5	0	%
	25,5	15,9	0	MKZ
Signifikanz		$p < 0,1$	$p < 0,1$	%
		$p < 0,1$	$p < 0,1$	MKZ

Proteinsynthese	L	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	60,0	38,0	0	%
	7,1	6,9	0	MKZ
gr.Lympho.	80,0	40,0	2,0	%
	12,3	8,7	5,0	MKZ
gr.Sarkomz.	91,0	69,0	4,0	%
	21,1	15,5	6,2	MKZ
kl.Sarkomz.	72,0	74,0	2,0	%
	10,7	14,4	7,5	MKZ
Makrophagen	90,0	83,0	0	%
	14,4	20,0	0	MKZ
Signifikanz		$p < 0,05$	$p < 0,0001$	%
		$(p > 0,1)$	$p < 0,01$	MKZ

Inkubation 19

Diagnose: Lymphosarkom.
Material: Haselnußgroßer Lymphknoten aus dem linken Halsdreieck einer 49-jährigen Patientin; vor zehn Monaten erstmals Schwellungen im Halsbereich; Patientin wurde mit Röntgen-Bestrahlungen vorbehandelt.
Adenogramm: Kleine Lymphozyten 51, große Lymphozyten 12, kleine Sarkomzellen 605, große Sarkomzellen 326, Histiozyten 2, Granulozyten 4.
Medikament: Phenylbutazon.

DNA-Synthese	T	D_{II}	D_{III}	
kl.Sarkomz.	38,2	21,4	6,7	%
	36,6	29,6	15,5	MKZ
gr.Sarkomz.	47,3	42,0	14,3	%
	46,0	45,1	22,0	MKZ
Signifikanz		$(p > 0,1)$	$p < 0,01$	%
		$(p > 0,1)$	$p < 0,025$	MKZ

RNA-Synthese	U	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	56,0	30,0	16,6	%
	19,5	10,6	7,0	MKZ
gr.Lympho.	66,7	46,7	(20,0)	%
	16,0	12,8	15,0	MKZ
kl.Sarkomz.	82,0	74,0	45,2	%
	34,5	28,8	15,1	MKZ
gr.Sarkomz.	92,0	78,0	56,0	%
	73,2	41,9	21,3	MKZ
Signifikanz		$p < 0,025$	$p < 0,0005$	%
		$(p > 0,1)$	$(p > 0,1)$	MKZ

Protein-Synthese	L	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	32,0	32,0	6,0	%
	8,1	8,1	5,0	MKZ
gr.Lympho.	50,0	73,3	5,9	%
	14,5	10,4	5,0	MKZ
kl.Sarkomz.	74,0	62,0	9,9	%
	41,1	34,4	16,4	MKZ
gr.Sárkomz.	67,0	85,0	22,5	%
	82,5	84,9	22,4	MKZ
Signifikanz		$(p > 0,1)$	$p < 0,01$	%
		$(p > 0,1)$	$p < 0,1$	MKZ

Inkubation 20

Lymphknotenhyperplasie.
(Siehe Lymphknoten Nr.9)
Medikament: Phenylbutazon.

RNA-Synthese	U	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	82,0	94,0	10,5	%
	62,7	10,2	28,1	MKZ
gr.Lympho.	100,0	100,0	54,0	%
	76,9	25,3	4,6	MKZ
Lymphobl.	100,0	93,0	64,0	%
	25,0	73,0	12,1	MKZ
gr.diff.R.	43,0	48,0	24,0	%
	38,6	22,7	5,5	MKZ
lymph.R.	97,0	100,0	85,8	%
	136,7	100,5	17,8	MKZ
Plasmobl.	100,0	96,0	71,5	%
	86,2	84,3	13,7	MKZ
Plasmaz.	93,2	100,0	(37,5)	%
	59,6	40,1	10,0	MKZ
undiff.R.	20,0	12,0	2,0	%
	12,9	11,3	5,0	MKZ
Makrophagen	52,0	40,0	6,0	%
	12,9	11,3	6,6	MKZ
Histioz.	60,0	44,0	8,0	%
	10,2	11,6	5,5	MKZ
Signifikanz		$(p > 0,1)$	$p < 0,0005$	%
		$(p > 0,1)$	$p < 0,005$	MKZ

DNA-Synthese	T	D_{II}	D_{III}	
gr.Lympho.	10,0	4,0	0	%
	11,0	12,5	0	MKZ
Lymphobl.	38,0	18,0	3,5	%
	25,7	13,3	5,0	MKZ
gr.diff.R.	42,0	20,0	6,5	%
	26,6	13,7	7,5	MKZ
lymph.R.	42,0	40,0	30,0	%
	56,6	33,1	20,0	MKZ
Plasmobl.	88,0	60,0	20,0	%
	26,7	17,9	13,7	MKZ
undiff.R.	2,0	0	0	%
	10,0	0	0	MKZ
Signifikanz		$p < 0,025$	$p < 0,01$	%
		$p < 0,025$	$p < 0,005$	MKZ

Protein-Synthese	L	D_{II}	D_{II}	
kl.Lympho.	99,0	92,0	0	%
	3,7	7,6	0	MKZ
gr.Lympho.	100,0	100,0	8,0	%
	36,9	24,9	4,2	MKZ
Lymphobl.	100,0	100,0	42,0	%
	66,6	61,7	4,9	MKZ
gr.diff.R,	88,0	95,0	22,0	%
	25,2	28,2	5,5	MKZ
lymph.R.	94,0	100,0	64,0	%
	173,3	124,6	7,0	MKZ
Plasmobl.	100,0	100,0	60,0	%
	125,0	85,2	7,1	MKZ
Plasmaz.	100,0	89,0	22,0	%
	91,3	55,7	4,0	MKZ
Makroph.	100,0	100,0	12,0	%
	23,7	31,2	4,1	MKZ
Histioz.	100,0	100,0	26,0	%
	17,2	31,1	5,0	MKZ
Signifikanz		$(p > 0,1)$	$p < 0,00005$	%
		$p < 0,1$	$p < 0,01$	MKZ

Inkubation 21

Lymphknotenhyperplasie
(Siehe Lymphknoten Nr.1)
Medikament: Phenylbutazon

RNA-Synthese	U	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	50,0 7,4	20,6 5,6	4,6 5,0	s MK
gr.Lympho.	94,0 14,4	48,0 9,7	10,0 5,0	s MK
Lymphobl.	100,0 33,5	90,0 12,5	33,3 8,5	s MK
gr.diff.R.	86,6 21,1	56,6 14,4	60,0 7,5	s MK
lymph.R.	100,0 63,0	100,0 37,8	70,0 10,2	s MK
Plasmobl.	90,0 23,7	86,6 16,1	50,0 6,6	s MK
Plasmaz.	90,0 13,1	60,0 7,2	3,3 5,0	s MK
undiff.R.	23,3 7,8	13,3 5,0	0 0	s MK
Histioz.	66,6 8,7	30,0 7,3	6,0 5,0	s MK
Signifikanz		p < 0,005 p < 0,01	p < 0,0005 p < 0,01	s MK

DNA-Synthese	T	D_{II}	D_{III}	
gr.Lympho.	6,0	4,0	0	%
	5,0	5,0	0	MK
Lymphobl.	28,0	16,0	0	%
	10,4	9,4	0	MK
gr.diff.R.	38,0	12,0	0	%
	24,5	15,8	0	MK
lymph.R.	58,0	30,0	3,2	%
	22,3	11,7	10,0	MK
Plasmobl.	43,3	16,5	0	%
	12,7	7,0	0	MK
Signifikanz		$p < 0,025$	$p < 0,01$	%
		$p < 0,01$	$p < 0,005$	MK

Protein-Synthese	L	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	45,0	23,3	0	%
	10,8	5,4	-	MK
gr.Lympho.	100,0	54,0	2,0	%
	24,3	7,4	5,0	MK
Lymphobl.	96,6	100,0	16,6	%
	48,9	18,5	5,0	MK
gr.diff.R.	96,6	86,8	6,6	%
	53,4	14,6	5,0	MK
lymph.R.	100,0	90,0	20,0	%
	90,3	33,2	7,5	MK
Plasmobl.	96,6	90,0	13,3	%
	41,7	18,5	10,0	MK
Plasmaz.	100,0	73,3	13,3	%
	31,3	9,5	5,0	MK
undiff.R.	40,0	16,6	0	%
	11,2	6,0	0	MK
Histioz.	68,0	18,0	2,0	%
	11,4	7,7	5,0	MK
Signifikanz		$p < 0,005$	$p < 0,0005$	%
		$p < 0,005$	$p < 0,01$	MK

Inkubation 22

Diagnose: Retikulose.
Material: Bohnengroßer Halslymphknoten eines 82-jährigen Patienten; Lymphozytose, Lymphknotenschwellungen; keine Vorbehandlung.
Adenogramm: Kleine Lymphozyten 477, große Lymphozyten 145, Lymphoblasten 12, Retikulumzellen 335, lymphatische Retikulumzellen 8, Plasmoblasten 8, Plasmazellen 3, undifferenzierte Retikulumzellen 11.
Medikament: Phenylbutazon.

RNA-Synthese	U	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	59,0	27,7	8,0	%
	10,6	11,8	6,9	MKZ
gr.Lympho.	74,0	52,4	24,0	%
	18,4	13,6	9,5	MKZ
Lymphobl.	72,6	72,0	13,2	%
	29,5	20,3	20,0	MKZ
Retikulumz.	50,0	14,0	1,0	%
	19,1	12,8	10,0	MKZ
lymph.Ret.	100,0	80,0	59,4	%
	64,0	68,4	21,1	MKZ
Plasmobl.	100,0	100,0	48,5	%
	52,2	46,5	18,8	MKZ
Plasmaz.	89,1	82,5	55,0	%
	25,5	18,6	12,0	MKZ
Signifikanz		$p < 0,01$	$p < 0,0005$	%
		$(p > 0,1)$	$p < 0,025$	MKZ

DNA-Synthese	T	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	2,0	2,0	2,7	%
	32,5	7,5	7,5	MKZ
gr.Lympho.	20,0	6,0	2,0	%
	20,0	18,3	5,0	MKZ
Lymphobl.	28,6	49,5	13,2	%
	17,5	24,7	13,7	MKZ
Retikulumz.	2,0	3,0	4,0	%
	22,5	13,3	17,5	MKZ
lymph.Ret.	45,7	56,1	25,0	%
	32,2	26,8	21,6	MKZ
Plasmobl.	45,1	41,6	41,6	%
	28,1	12,0	19,0	MKZ
Signifikanz		(p > 0,1)	p < 0,025	%
		p < 0,1	p < 0,005	MKZ

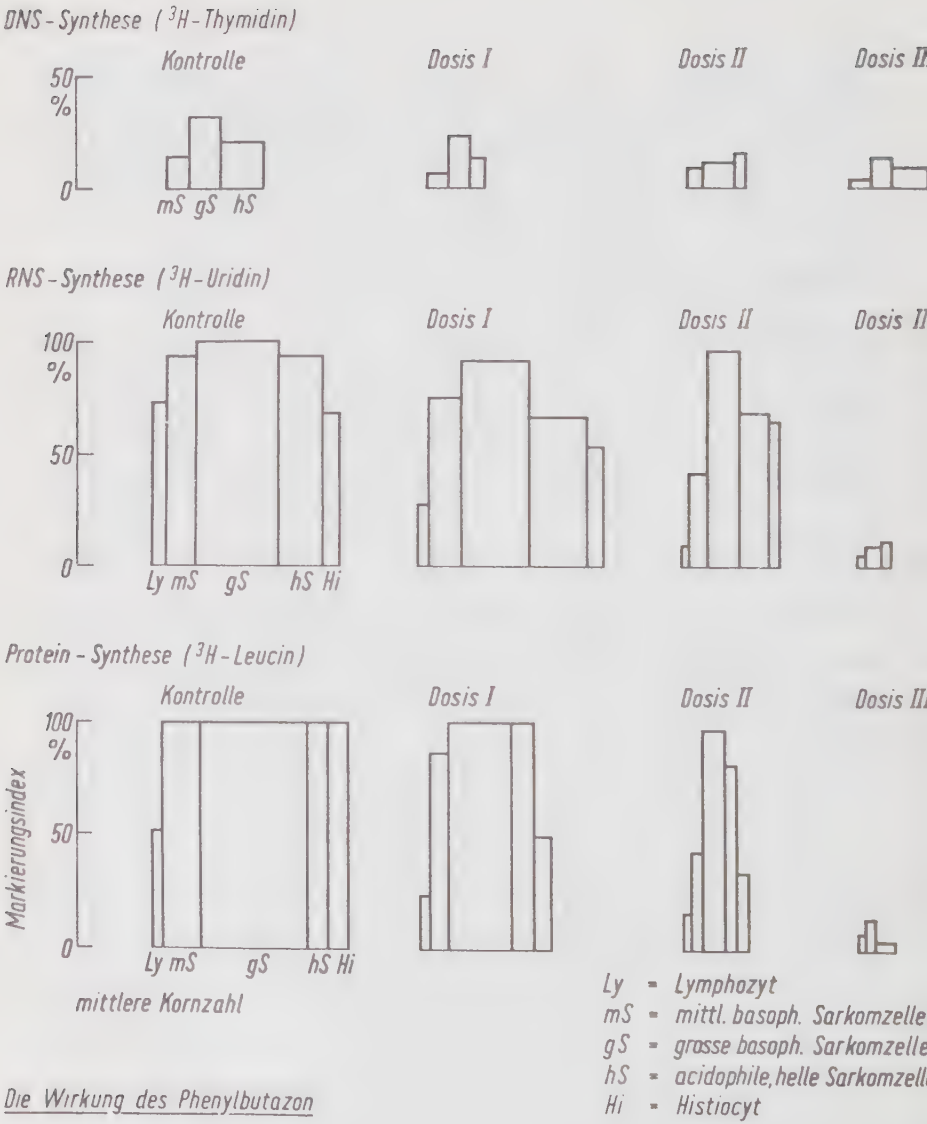
Protein-Synthese	L	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	55,0	42,0	7,0	%
	7,3	7,6	10,7	MKZ
gr.Lympho.	72,0	52,0	8,0	%
	21,3	15,8	13,7	MKZ
Lymphobl.	86,7	77,1	20,0	%
	29,3	28,7	12,1	MKZ
Retikulumz.	48,0	50,0	16,0	%
	23,5	16,7	11,5	MKZ
lymph.Ret.	100,0	85,0	43,3	%
	91,0	78,0	21,1	MKZ
Plasmobl.	96,7	87,1	33,3	%
	57,0	65,3	15,5	MKZ
Plasmaz.	93,3	81,6	23,3	%
	31,8	12,4	10,0	MKZ
undiff.R.	12,0	6,7	0	%
	6,7	7,5	0	MKZ
Signifikanz		p < 0,005	p < 0,0005	%
		(p > 0,1)	p < 0,025	MKZ

Inkubation 23:

Diagnose: Lymphadenose.
Material: Mandarinengroßer, sehr weicher Lymphknoten aus der linken Axilla eines Patienten.
Adenogramm: Liegt nicht vor.
Medikament: Phenylbutazon.

DNA-Synthese	T	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho	3,0 30,8	0 0	0,5 15,0	% MKZ
gr.Lympho.	9,0 35,0	4,0 25,0	0,8 15,0	% MKZ
Lymphobl.	36,8 54,3	0 0	6,1 25,0	% MKZ
gr.diff.R.	(33,0) 42,0	0 0	0 0	% MKZ
lymph.R.	61,0 46,8	33,0 50,0	0 0	% MKZ
Bas.Rdz.	(11,0) 35,0	0 0	(11,0) (30,0)	% MKZ
Plasmobl.	36,8 49,3	(20,0) 25,0	25,0 20,0	% MKZ
Signifikanz		$p < 0,01$ $p < 0,005$	$p < 0,01$ $p < 0,00005$	% MKZ

RNA-Synthese	U	D_{II}	D_{III}	
kl.Lympho.	17,0	15,5	0	%
	21,2	20,3	0	MKZ
gr.Lympho.	26,0	16,0	4,0	%
	34,6	24,3	17,5	MKZ
Lymphobl.	17,6	10,0	0	%
	25,0	(75,0)	0	MKZ
gr.diff.R.	0	(33,0)	0	%
	0	(25,0)	0	MKZ
lymph.R.	62,5	42,5	0	%
	47,4	38,3	0	MKZ
Bas.Rdz.	27,0	0	0	%
	25,0	0	0	MKZ
Plasmobl.	87,0	0	0	%
	36,4	0	-	MK
Plasmaz.	20,0	(25,0)	0	%
	17,5	38,0	0	MKZ
Signifikanz		$p < 0,1$	$p < 0,01$	%
		$p < 0,1$	$p < 0,005$	MKZ



Die Wirkung des Phenylbutazon

Tab. 1) Siehe Inkubation Nr. 17
(die hellen Sarkomzellen werden wegen ihrer zu unterschiedlichen Markierung nicht berücksichtigt)

DISKUSSION

I. Clorochin

Das Antimalariamittel Chlorochin (ELSIAGER 77, GOODMAN 97, SOLLMAN 227) wurde nicht nur erfolgreich in der Therapie der Malaria, sondern auch bei anderen Erkrankungen eingesetzt (SULLI 238), beispielsweise beim Lymphosarkom (HILLARD 115), malignen Melanom (BEIERWALTES 2o), Lymphozytom der Haut (VANBREEMERSCH 246), in Kombination mit Zytostatica bei Hautkarzinomen (BELISARIO 21) oder mit Corticosteroiden bei Hautretikulosen (MUCGER 13o). Über weitere Anwendungsgebiete aus der Dermatologie und dem rheumatischen Formenkreis berichtete KNOX (147) in einer Übersichtsarbeit, [illegible] (72) verglich Chlorochin mit verschiedenen anderen Antirheumatica, CALLAS (42) und LÜHRS (165) beschrieben Behandlungsversuche bei malignen Tumoren und Hämoblastosen. Neben der antiphlogistischen (77) wurde auch eine cytostatische (CALLAS 42, KARZEL 138,139, DOMENJOZ 71, FEDORKO 82, HIRAKI 118) und eine immunosuppressive Wirkung (HURVITZ 127, IIO 128, KARLIUS 139) nachgewiesen. Daher nahmen wir Chlorochin in unsere Untersuchungsreihe auf.

Die Testung des Chlorochin-Diphosphat erfolgte an vier Lymphknoten, darunter zwei Hyperplasien, eine Lymphadenose und eine Lymphogranulomatose. Die Dosierungen entsprachen den Empfehlungen von SOLLMAN (227), GOODMAN (97) und STECHER (236). Bei der Inkubation Nr.1 (Lymphknotenhyperplasie) kam es in Dosierung II und IIIsowohl in der DNA- als auch in der Proteinsynthese zu einer signifikanten Verminderung des Markierungsindex ($p < 0,01$) und der Markierungsintensität ($p < 0,02$). Die RNA-Synthese konnte durch Dosis III ebenfalls signifikant gehemmt werden, während hier Dosis II wirkungslos blieb. Bei der Inku-

bation Nr.2 (unspezifische Hyperplasie) konnte als einzigem Lymphknoten dieser Reihe die Normaldosis I untersucht werden: sie senkte bei der Proteinsynthese den Leucin-Einbau signifikant; eine Beeinflussung der RNA-Synthese durch diese Konzentration konnte nicht nachgewiesen werden. Auffallenderweise wirkten sich Dosis II und III bei der Proteinsynthese nicht aus, während sie bei der Nukleinsäurensynthese zu einer signifikanten Hemmung führte. Zu einer hochsignifikanten Störung der DNA-Syntheseaktivität ($p < 0,00005$) kam es bei der Inkubation Nr.3. Bemerkenswert ist die Diskrepanz zwischen Markierungsindex ($p < 0,01$) und Markierungsintensität ($p < 0,00005$) der thymidinmarkierten Zellen. Im Gegensatz dazu blieb die RNA-Synthese trotz 10- und 100-facher Überdosierung nahezu unbeeinflußt. Bei der Inkubation Nr.4 (Lymphogranulomatose) zeigte Chlorochin in Dosis II kaum einen Effekt, während bei Dosis III die Leucin-Inkorporation und damit die Proteinsynthese fast vollständig gehemmt wurde ($p < 0,00005$). Die Nukleinsäurensynthese konnte durch die gleiche Dosis ebenfalls signifikant gebremst werden ($p < 0,005$).

Die vorstehenden Ergebnisse zeigen, daß Chlorochin schon bei Konzentrationen von 0,09 mMol im Kulturmedium, entsprechend einer 10-fachen Normaldosierung zu einer signifikanten Veränderung der Nukleinsäuren- und Proteinsynthese führt. Wenn man berücksichtigt, daß sich Chlorochin in vivo in kernhaltigen Zellen, wie z.B. Leukozyten bis zu 300 mal stärker konzentriert (GOLLMAN 227) als im Plasma, wird deutlich, daß die Effekte auch bei Normaldosierung D I kein Zufallsbefund sind. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Autoren:

In seinen Untersuchungen an Ehrlich-Ascites-Tumorzellen beobachtet KARZEL (138) bei Konzentrationen um 0,1 mMol (≙ unserer 10-fachen Überdosierung) cytostatische, bei 0,5 bis 1,0 mMol cytocide Effekte; Mastozytomzellen reagierten um eine

Zehnerpotenz empfindlicher. HIRAKI et al. (118) fanden in Fibroblastenkulturen schon bei 0,009 mMol eine Verminderung der Wachstumsrate und des Zelldichtheitsindex, bei experimentellen Tumoren eine Hemmung der Metastasierung und eine Verlangsamung des Geschwulstwachstums. Bioenergetisch läßt sich diese zellhemmende Wirkung in vitro, im Gegensatz zu anderen nichthormonellen Antiphlogistica, nicht mit einer Entkoppelung der oxydativen Phosphorylierung erklären (GREILING 1oo, KALBHEN 136, WHITEHOUSE 256). KALBHEN (136)konnte sogar an neoplastischen Mastzellen eine geringfügige Erhöhung des intrazellulären ATP-Gehaltes feststellen, während ein typischer "Entkoppler", nämlich 2,4-Dinitrophenol erwartungsgemäß zu einer drastischen Senkung des ATP führte. Diese Verhältnisse dürfen nach Meinung von WHITEHOUSE (256) nicht auf den lebenden Organismus übertragen werden, da über den Metabolismus des Chlorochin folgendes bekannt ist: Durch Oxydation zu einem primären Amin und Desaminierung zu einer Carboxylsäure entsteht der einzige Metabolit, der die oxydative Phosphorylierung beeinflussen kann (WHITEHOUSE 259). Ein anderer Weg ist die Oxydierung des heterozyklischen Stickstoffatoms zu einem N-Oxyd (BAKER und CHAYKIN 16). Dieses N-Oxyd hemmt die Zellatmung sehr stark und verhindert den Elektronentransport durch die Cytochrom-Ketten in den Mitochondrien (JACKSON und LIGHTBROWN 12o). Daraus läßt sich folgern, daß Chlorochin in vivo nicht selbst in den bioenergetischen Stoffwechsel der Zellen eingreift, sondern erst durch seine Metaboliten. Dies erklärt auch die zunächst widersprüchlichen Ergebnisse anderer Autoren (KOWALEWSKI 15o, WHITEHOUSE 256). Auf unsere Kurzzeitkulturen ohne Vorinkubation bezogen heißt das, daß Zellatmung und oxydative Phosphorylierung der Lymphozyten in vitro nicht beeinflußt werden und daß der Wirkungsmechanismus des Chlorochin auf anderer Ebene zu suchen ist.

Chlorochin und DNA-Synthese:

Aus Untersuchungen von COHEN (40) und WARNECKE (251) an zellfreien DNA-Systemen geht hervor, daß Chlorochin bei Vorinkubation erstens die DNA-Polymeraseaktivität stärker hemmt als die DNA-abhängige RNA-Polymerase (siehe auch HONIKEL 124); zweitens werden die Nucleosid-Kinasen geringfügig inaktiviert, wodurch sich die Bildung energiereicher Triphosphate verzögert. Drittens kommt es nach ALLISON (1o), COHEN (5o), O'BRIEN (194) und PARKER (198) zu einer chemischen Reaktion des Chloratoms im Chlorochin mit der NH_2-Gruppe des Guanins der Doppelstrang-DNA, und damit zu einer Erhöhung des T_m (= temperature of melting), wodurch die DNA "stabilisiert" wird. Diese "Stabilisierung" führt zu einer Unterbrechung der Replication bzw. Transscription durch Chlorochin (HAHN 1o4). Andererseits erhöht diese Stabilisierung auch die Widerstandskraft der DNA gegenüber thermischer Denaturierung (CANTONI 44), was als Erklärung für die antimutagene Wirkung des Chlorochin angesehen wird (JOHNSON 134). STOLLAR (236) beobachtete sogar eine Hemmung der Reaktion zwischen DNA und Anti-DNA Antikörpern durch Chlorochin. Für unsere Versuche hat die Hemmung der DNA-Replication und die daraus resultierende Zellteilungsstörung besondere Bedeutung.

Der Lymphadenose-Lymphknoten der Inkubation Nr.3 mit geringer Proliferationsaktivität zeigt deutlich die hochsignifikante Hemmung der Markierungsintensität ($p < 0,00005$) in der DNA, wobei die Dosierung keine Rolle zu spielen scheint. Daß die Anzahl der markierten Zellen nicht ebenso signifikant gehemmt wird, liegt daran, daß die Zellen, die sich in der S-Phase befinden, noch bis zum Eintritt des DNA-Chlorochin-Komplexes synthetisieren können. Vor allem bei der Inkubation Nr.1 (re-

aktive Hyperplasie mit starker Proliferation) bewirkt Dosis II einen signifikanten Hemmeffekt, der sich auch bei 100-facher Überdosierung nicht nennenswert verstärken läßt. Die Thymidin-Inkorporation beim Lymphknoten der Inkubation Nr.4 (Lymphogranulomatose) läßt sich erst durch 100-fache Überdosierung signifikant vermindern, was sich nur zum Teil durch den niederen Mitoseindex und die Polyploidie der betreffenden Zellen erklären läßt (ALTMANN 11, DANIELS 6o).

Chlorochin und RNA-Synthese:

Die Ergebnisse bei der RNA-Synthese liegen bis auf eine Ausnahme im Grenzbereich oder sind nicht signifikant. Chlorochin ist durch Hemmung der Transscription (HAHN 1o4, 1o5) und Verminderung des Triphosphatangebots (WARNECKE 251) zwar in der Lage, die Biosynthese der m-RNA zu unterdrücken, nicht aber die der anderen Ribonucleinsäuren wie z.B. s-RNA oder t-RNA, in die das ^{3}H-Uridin ebenfalls eingebaut wird (WARNECKE 1o8). Nach MUENCH (189) kommt es vielmehr zu einer Aktivierung der t-RNA durch Chlorochin, wie er an E.Coli nachweisen konnte. Dazu kommt noch die geringe Inaktivierung der DNA-abhängigen RNA-Polymerase (WARNECKE 251). Durch diese Faktoren läßt sich der im Vergleich zur DNA-Synthese schwache Effekt trotz hoher Konzentrationen hinreichend erklären. Bei der Inkubation Nr.4 (Lymphogranulomatose) deutet der hohe Markierungsindex der Hodgkinzellen auf eine intensive RNA-Syntheseaktivität hin (ACKERMANN 3), die durch Chlorochin in Dosis III stark gehemmt wird.

Chlorochin und Proteinsynthese:

Die Proteinsyntheseaktivität aller untersuchten Lymphknoten kann durch Chlorochin signifikant gehemmt werden, bei der Inkubation Nr.2 (Hyperplasie) schon in Normaldosierung. In diesem Fall überrascht, daß bei 1o-facher Überdosierung die stark synthetisierenden lymphatischen Retikulumzellen und Plasmoblasten eine höhere Markierungsintensität als die Kontrollen aufweisen. Dieses Ergebnis stimmt mit den Beobachtungen von FORBES (89) überein, der bei niederen molaren Konzentrationen eine Steigerung der Proteinsyntheseaktivität menschlicher Lymphozyten um 35 %, bei höheren Konzentrationen (etwa 0,25 mMol) eine Senkung um 80% fand. Die Proteinsynthese bei Inkubation Nr.4 (Lymphogranulomatose) und Inkubation Nr.1 (Hyperplasie) wird durch 10-, bzw. 100-fache Überdosierung signifikant gehemmt. Über den Eingriff des Chlorochin an der Proteinsynthese liegen nur wenige Untersuchungen vor:
Die durch Hemmung der Transscription (HAHN 1o4) bedingte Blockierung der m-RNA-Synthese verhindert die Bildung ribosomaler RNA und führt damit zu einem Abfall der cellulären Proteinproduktion. Dies betrifft allerdings nur die de novo-Proteinsynthese (DOMOKOS 75); bereits im Gang befindliche Proteinsynthesen werden nicht unterbrochen, zumal da in vitro auch keine Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels vorliegt. Erst in vivo wird durch Metaboliten des Chlorochins die Triphosphatproduktion eingeschränkt und die Zellatmung unterdrückt, was die Proteinproduktion zusätzlich vermindert. Die mitochondriale Proteinsynthese verläuft dagegen autonom (CAMPBELL 43) und dürfte durch unser Medikament nicht beeinflußt werden.

Da die Proteinsynthese der Zellen des lymphatischen Systems eng mit Antikörperbildung und Immunabwehr korreliert ist (HIELSCHMANN 117), erhebt sich die Frage, inwieweit Chlorochin in diese Prozesse eingreift und welche therapeutischen Konsequenzen daraus gezogen werden können. Neben der bereits erwähnten Blockierung der Transscription führt das Medikament nach WEISSMANN (252, 253) zu einer Stabilisierung der lysosomalen Membran in Lymphozyten gegenüber Noxen verschiedenster Genese (Antigene, UV-Licht, Vitamin A), wodurch die in den Lysosomen enthaltenen sauren Hydrolasen, darunter Desoxy- und Ribonucleasen, nicht mehr in das Cytoplasma gelangen können (DE DUVE 63, 64).

Im Gegensatz dazu werden die übrigen Zellmembranen nicht, wie vielfach angenommen, stabilisiert, sondern die Nucleosid-Permation erfolgt ungehindert (WARNEKKE 251). Von anderer Seite wird eine Desintegration der Zellmembran durch Chlorochin diskutiert (MORSCHES 188). Aus den Experimenten von COOPER (51) und HURVITZ (127) geht hervor, daß die durch Antigenreiz aus den Lysosomen freigesetzte Ribonuclease die vorhandenen Ribonucleinsäuren zum Teil abbaut oder inaktiviert (ROTH 214), was als Voraussetzung der Derepression von Lymphozyten gelten kann. Dadurch soll die Transscription neuer spezifischer RNA ermöglicht werden, die in weiterer Folge durch die Translation zur Produktion der erwünschten Proteine, d.h. Antikörper führt. Wird nun die lysosomale Membran stabilisiert, etwa durch Chlorochin oder auch Cortison (ELVES 78), dann können kleine Lymphozyten möglicherweise trotz Stimulisierung durch spezifische Antigene keine Peptide, einschließlich Gammaglobuline produzieren (COOPER 51, 52, HURVITZ 127, ORTEGA 196). Es handelt sich um einen immunosuppressiven Effekt, der zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen erfolgreich angewendet wird (MACKAY 168). ITO (128)nutzt ihn bei der chronischen Thyreoiditis, wo

er zu einer Senkung des erhöhten Gammaglobulins führt. YIELDING (269) und LÜHRS (165) gelang es bei der Kombination von Chlorochin mit Zytostatica (z.B. Treminon), selektive Chemoresistenz zu vermeiden. MARTIUS (173) versuchte eine Prophylaxe bei rh-Inkombatibilität durchzuführen und STENSKY (231) beschrieb eine Kontrolle der Iso- und Autoantikörperbildung von Leukozyten durch Chlorochin. In Übereinstimmung mit diesen molekularbiologischen Vorgängen findet sich in unserer Versuchsanordnung eine signifikante Hemmung der Proteinsynthese vor allem in den lymphozytären und plasmacellulären Elementen der getesteten Lymphknoten.

Zusammenfassend läßt sich sagen:

1. Solange der DNA-Chlorochin-Komplex die DNA stabilisiert, verhindert er die DNA-Replication und damit die Zellteilung (O'BRIEN 194, 195).
2. Die Stabilisierung der DNA-Doppelhelix durch Chlorochin führt zu einer erhöhten Resistenz der DNA gegenüber thermischer, aktinischer und chemischer Denaturierung (HAHN 1o5) und damit zu einer Reduzierung der Mutationsrate. Da solch eine antimutagene Wirkung eng mit der Reduzierung der Anzahl resistenter Populationen von Krebszellen korreliert ist (JOHNSON 134), darf Chlorochin sowohl zur Unterdrückung selektiver Chemoresistenz gegen Cytostatica (BELISARIO 21, HIRAKI 118, LÜHRS 165), als auch zur Unterstützung der körpereigenen Immunabwehr eingesetzt werden.
3. Gleichzeitig verhindert die durch Chlorochin hervorgerufene DNA-Stabilisierung den enzymatischen DNA-Repair in Bakterien (KORNBERG 148, 149, YIELDING 269). Auf Eukaryonten bezogen heißt das, bereits vorhandene Veränderungen der genetischen Information sind nicht mehr reversibel, wodurch die Zellen erheblich empfindlicher gegenüber Medikamenten werden.

4. Es kommt durch Stabilisierung der lysosomalen Membran zu einer verminderten Desoxy- und Ribonucleaseaktivität im Cytoplasma (HURVITZ 127). Da auch die anderen Enzyme der Lysosomen, meist saure Hydrolasen, zurückgehalten werden, kommt es bei Entzündungen zu verminderten Reaktionen der beteiligten Zellen (ADAMS 5). Hierin liegt möglicherweise die Erklärung der antiphlogistischen Wirkung des Chlorochins.

5. In vitro beruht der cytostatische Effekt auf dem Chlorochin-DNA-Komplex, was durch unsere Untersuchungen bestätigt werden konnte; in vivo kommt noch eine Hemmung der Zellatmung durch die Metaboliten des Chlorochins hinzu (JACKSON 129).

6. Die von uns gefundene Hemmung der Nukleinsäure- und Eiweißsynthese an lymphatischen Zellen durch Chlorochin erklärt den immunsuppressiven Effekt dieser Substanz.

II. Chlorpromazin

In Übersichtsarbeiten von AYD (13), DECSI (62), DE WIED (66) DI PALMA (68) und DOMINO (73, 74), ferner GOODMAN (97) und SOLLMAN (227) sind die Wirkungen des Pharmakons zusammengestellt; über den Metabolismus siehe: COCCIA (48), CORDELLI (55), BECKETT (18), BICKEL (26) und POSNER (2o9). Die vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten führten zu ausgedehnten experimentellen und klinischen Arbeiten über die Beeinflussung des ZNS und autonomen Nervensystems, aber auch über die Antihistamin-Antiserotonin-Wirkung, und über anticholinergische, sympatikolytische und antiphlogistische Eigenschaften der Substanz. An unerwünschten Wirkungen fehlte es nicht: Schon bald nach der ersten näheren Charakterisierung durch COURVOISIER (57) konnten HODGES (12o), D'ANGLEJAN (59), BOLEMAN (28) und HOFFMAN (122) als schwerste Komplikation unter Chlorpromazin Agranulozytosen mit völliger Knochenmarksaplasie feststellen, was sie auf eine Chlorpromazin-Sensibilisierung zurückführten. In zahlreichen Veröffentlichungen über die Agranulozytose hat dann die Arbeitsgruppe PISCIOTTA (2o2-2o8) diesen Effekt näher untersucht und dabei sowohl auf bioenergetische als auch auf immunologische Prozesse aufmerksam gemacht. Daher untersuchten wir die Frage, ob und in welchem Umfang Chlorpromazin die Nukleinsäure- und Eiweißsynthese in menschlichen Lymphzellen beeinflußt.

Unsere Untersuchung über Chlorpromazin wurde an 7 Lymphknoten durchgeführt, nämlich 2 Lymphogranulomatosen, 2 Lymphadenosen, 1 Retikulose, 1 Hyperplasie und 1 Lymphosarkom. Die Konzentrationen des Medikaments betrugen das 10- bzw. 100-fache der Normaldosierung von 1 mg/kg Körpergewicht. (In der Psychiatrie sind Dosierungen von bis zu 10 mg/kg KG üblich). Nur bei der

chronischen Lymphadenose, Inkubation Nr.7, konnte die sehr niedrige Normaldosierung von 1 mg/kg KG getestet werden.

Die Inkubation Nr.9 (Hyperplasie) wird durch Chlorpromazin besonders im Markierungsindex der DNA-Synthese signifikant gehemmt: die RNA- und Proteinsynthese weniger bzw. überhaupt nicht. Die Inkubationen Nr.7 und Nr.8 (beides Lymphadenosen) zeigen geringe Unterschiede. Während sich bei der chronischen Lymphadenose Nr. 7 signifikante Effekte nur in höheren Konzentrationen nachweisen ließen, fällt bei Nr.8 in der DNA-Synthese die hochsignifikante Hemmung von Markierungsindex und Markierungsintensität auf. Dagegen bleibt die RNA-Synthese unbeeinflußt. Es muß erwähnt werden, daß die Ausstriche von Nr.8 zellarm waren, sodaß deren Aussagefähigkeit eingeschränkt werden muß.
Bei der Lymphogranulomatose Nr.5 wird die DNA-Synthese in mittlerer Kornzahl und Markierungsindex signifikant gehemmt. Eine Erhöhung der Konzentration von 10 auf 100-fach bringt keinen stärkeren Effekt. Bei der RNA-Synthese führt erst 100-fache Überdosierung zu einem signifikanten Ergebnis. Der Markierungsindex der Proteinsynthese wird signifikant vermindert, nicht aber die mittlere Kornzahl. Die Lymphogranulomatose Nr.6 läßt sich durch Chlorpromazin stärker beeinflussen, weniger in der DNA-Synthese als vielmehr in der RNA-Synthese, wo es in 100-facher Überdosierung (= 0,28 mMol) zu einer hochsignifikanten Hemmung des Uridineinbaus kommt, die die Chlorpromazinwirkung bei allen anderen Lymphknoten übertrifft.
Das Lymphosarkom Nr.11 stellt insofern eine Ausnahme dar, als es der einzige Lymphknoten ist, bei dem die Proteinsynthese durch Chlorpromazin effektiver gehemmt wird ($p < 0,001$) als die DNA-Synthese ($p < 0,05$). Die RNA-Synthese wird erst durch 100-fache Überdosierung vermindert.

Bei der Hyperplasie Nr.9 haben wir ein ähnliches Bild wie bei der Lymphadenose: Während die Thymidin-Inkorporation signifikant ($p < 0,02$) verringert wird, wird die Proteinsynthese nur in 100-facher Überdosierung noch signifikant gehemmt. Der Uridineinbau wird nicht nachweisbar beeinflußt. Die DNA- und RNA-Synthese der Retikulose Nr.10 wird durch Chlorpromazin in 10 bzw. 100-facher Überdosierung signifikant gehemmt, nicht aber die Proteinsynthese.
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Chlorpromazin einmal bei unseren Inkubationen in nahezu allen Fällen die DNA-Synthese signifikant vermindert und daß es zum anderen die Protein- und RNA-Synthese vereinzelt und nur in höheren Konzentrationen hemmen kann. Ob diese Effekte auf einem direkten Eingriff in den Stoffwechsel von Lymphzellen beruhen, kann erst nach näherer Betrachtung der bis jetzt festgestellten Wirkungsmechanismen des Chlorpromazin entschieden werden.
Es muß allerdings vorausgeschickt werden, daß Chlorpromazin in vivo in einen relativ schwachen Metaboliten, nämlich Chlorpromazin-Sulfoxyd umgewandelt wird (MINDER 184), sodaß die in vitro-Ergebnisse nicht vorbehaltlos auf den lebenden Organismus übertragen werden können.

Chlorpromazin und Energiestoffwechsel

Unter in vitro-Bedingungen konnte COURVOISIER (57) einen verminderten Sauerstoffverbrauch unter Chlorpromazin feststellen. Es wurde eine Blockierung des Elektronentransportes in der Cellatmungskette angenommen und zwar im System der NAD-Cytochrom-c-Reduktase (DAWKINS 61). Nach YAGI (268) bildet sich ein Komplex aus FAD und Chlorpromazin, der durch Interferenz jede weitere Reaktion des Coenzyms verhindert. Dies führt zu einer Beeinträchtigung der oxydativen Phosphorylierung, was

von ABOOD (2) entdeckt und später wiederholt bestätigt wurde (FORREST 90). Einmal bleibt durch die Hemmung der Cytochrom-Oxydase die Oxydation des Cytochrom c aus, zum anderen führt die Konkurrenz des Chlorpromazin an FAD zu einer Blockierung des NAD-Cytochrom c (LOVTRUP 163, VAN WOERT 248). Da der Zusatz von Cystein die entkoppelnde Wirkung des Chlorpromazin aufhebt, wird nach DECSI (62) eine Wasserstoffbrükkenbindung zwischen Chlorpromazin und den SH-Gruppen des Cysteins angenommen. So hat z.B. die Cytochrom-c-Reduktase drei reaktive SH-Gruppen, die mit Chlorpromazin Verbindungen eingehen können und damit das Coenzym inaktivieren. Ein weiterer wichtiger Effekt ist die Hemmung der Adenosin-Triphosphataseaktivität (ABOOD 2). Es sind sowohl die mitochondrialen als auch die mikrosomalen ATP-asen betroffen (BERGER 23, GALAGHER 94). Wahrscheinlich als Folge davon konnten SPIRTES und GUT (229) eine Veränderung der Substruktur der Mitochondrien feststellen, in denen sich Chlorpromazin besonders anhäuft. Als Ursachen wurden auch hier Reaktionen der Sulfhydrylgruppen der Enzyme diskutiert. Der Angriffspunkt an den Sulfhydrylgruppen könnte vielleicht als Erklärung für die allgemeine Anti-Enzymwirkung des Medikaments, wie es PISCIOTTA (204) formulierte, herangezogen werden.

Chlorpromazin und Nukleinsäurensynthese

In zellfreien Systemen konnten PISCIOTTA et al. (204, 208) eine Hemmung der DNA-Synthese um ca 50% feststellen, die nur eintrat, wenn sie das Chlorpromazin der Enzymfraktion vor Inkubation mit ^{3}H-Thymidin zusetzten. Daraus folgerten sie, daß Chlorpromazin in vitro die DNA-synthetisierenden Enzyme hemmt und damit die Generationszeit verlängert (BESEMANN 24). Sie

fanden, daß bei den Patienten, die unter Chlorpromazin eine Agranulozytose entwickelten, der Mitoseindex von Knochenmarkszellen erniedrigt war (2o3). Bei länger dauernder Therapie kommt es zu einer Hemmung der Erythropoese (MANSOUR 172). Als Mechanismus könnte eine Wasserstoffbrückenbindung mit den SH-Gruppen der Enzyme in Frage kommen (DECSI 62). Außerdem bildet sich nach Untersuchungen von HELE (114) zwischen Chlorpromazin und Polyphosphat-Nukleotiden ein unlöslicher Komplex, der den Einbau von DNA-Präkursoren, z.B. auch das von uns verwendete ^{3}H-Thymidin in die DNA verhindern kann. Unsere Ergebnisse bestätigen dies: Schon Dosis II mit einer Konzentration von 0,01 mg/ml (= 0,028 mMol) führt mit Ausnahme von Lymphogranulomatose Nr.6, Lymphosarkom Nr.11 und Lymphadenose Nr.7 zu einer signifikanten Hemmung der DNA-Synthese. Bei Dosis III wird die DNA-Synthese in mehreren getesteten Lymphknoten signifikant gehemmt. Dabei stehen die beiden Lymphogranulomatosen an der Spitze. Die Hyperplasie Nr.9 und das Lymphosarkom Nr.11 zeigen ebenfalls signifikante Effekte. Dagegen kommt es bei der Lymphadenose Nr.7 zu keiner ausgeprägten Wirkung. Die Lymphadenose Nr.8 darf hier trotz hoher Signifikanz wegen der unterschiedlichen Markierung nur mit Vorbehalt angeführt werden.

Über die Auswirkungen des Chlorpromazin auf die RNA-Synthese liegen kaum Untersuchungen vor. Nur PISTOIA (2o2, 2o5) konnte eine Hemmung der Uridininkorporation in Granulozyten von chlorpromazinempfindlichen Patienten nachweisen. In Anbetracht unserer Ergebnisse bei den Lymphknoten Nr.5, Nr.6, Nr.10 und Nr.11, bei denen in Dosis III signifikante Effekte auftreten, muß mit einer geringen Hemmung der RNA-Synthese gerechnet werden. Offensichtlich betrifft diese Wirkung nur die lebhaft RNA-synthetisierenden Zellelemente, wie sie in den eben erwähn-

ten Lymphknoten anzutreffen sind (ACKERMAN 3, LENNERT 159). Es kommt eine indirekte Hemmung der DNA-abhängigen RNA-Synthese (vorzugsweise m-RNA), oder eine direkte Beeinflussung durch Sulfhydrylgruppenbindung der Polymerasen oder auch eine verminderte Bereitstellung von Polyphosphaten in Frage.

Chlorpromazin und Proteinsynthese

Die Wirkung des Chlorpromazin auf die Proteinsynthese ist vielfältig: So wurde der Einbau markierter Aminosäuren in Proteine von verschiedenen Autoren geprüft (CARNEIRO 45, MAINZER 17o, PIHA 2o1, PISCIOTTA 2o6, ZÖLLER 217). Während bei PISCIOTTA (2o5) Chlorpromazin die ^{3}H-Leucin-Einbaurate in Granulozyten nicht beeinflußte, fand MAINZER (17o) eine besonders intensive Hemmung des ^{14}C-Leucin-Einbaus in Retikulozyten schon bei halber Normaldosierung. PIHA (2o1) beobachtete eine Senkung der Albumine und der Alpha- und Beta-Globuline. CARNEIRO (45) stellte eine massive Hemmung des ^{35}S-Methionin-Einbaus in Zellen mit besonders aktiver Proteinsynthese fest. Es wird dabei eine Veränderung der Zellmembranpermeabilität (FREEMAN 93, SPIRTES 22?), eine mangelnde Aktivierung der Aminosäuren (ZÖLLER 271), eine Hemmung der Phosphorylierung (ABOOD 2, DAWKINS 61), eine Störung der Transskription (ZÖLLER 271), eine Verlängerung der Translation durch teilweise Inaktivierung des enzymatischen Apparates am Ribosom (PISCIOTTA 2o8), eine indirekte Hemmung der Proteinsynthese (SHUSTER 224) und eine hydrophobe Wechselwirkung mit Serumproteinen, vor allem mit der Albuminfraktion (JÄHNCHEN 13o) in Erwägung gezogen. Da sich diese Effekte zum Teil erst nach längerer Zeit auswirken können, werden in unseren Kurzzeitkulturen wahrscheinlich nur die Einflüsse auf die Zellmembranpermeabilität und die Phosphory-

lierung einschließlich der Aktivierung von Aminosäuren erfaßt. Dies kann ein Grund sein für den relativ geringen Chlorpromazineffekt auf den Leucineinbau in unserer Versuchsanordnung. Signifikante Hemmungen der Proteinsynthese wurden nur durch Dosis III und nur bei der Hyperplasie Nr.9, dem Lymphosarkom Nr.11 und der Lymphogranulomatose Nr.5 erzielt.

Chlorpromazin bewirkt eine teilweise Unterdrückung der Zellteilung und der Blastentransformation in PHA- und tuberkulinstimulisierten Lymphozytenkulturen. Dieser Effekt tritt nur auf, wenn Chlorpromazin zu Beginn der Kultur zugefügt wird. (PISCIOTTA 207). Die Hemmung der DNA-Synthese und die durch Störung des Energiestoffwechsels ausgelöste Verminderung der m-RNA könnte zu einer Verzögerung der Proteinsynthese führen, die eine Voraussetzung für die Bildung spezifischer Antikörper ist (BACH 14, DANIELS 60, HIRSCHHORN 119). Dadurch kommt es zu einer Abschwächung immunologischer Reaktionen, was BECKER (17) eindeutig nachweisen konnte: Bei Ratten führte die Primärstimulation mit Hammelerythrozyten unter Chlorpromazineinwirkung zu einer Verringerung der ribonukleinsäurehaltigen Lymphozyten; nach zwei Tagen kam es bei der Sekundärstimulation nur noch zu einer teilweisen Unterdrückung der Immunantwort. Am Modell der Tuberkulinreaktion, einer immunogenen Entzündung vom Typ der verzögerten Allergie, gelang FLOERSHEIM (37) der Nachweis, daß Chlorpromazin schon in Normaldosierung im Vergleich mit massiven immunosuppressiven Substanzen wie Methotrexat oder Cyclophosphamid eine akut-antiimmunologische und entzündungshemmende Wirkung besitzt. Ob die kombinierte Anwendung von Chlorpromazin mit Zytostatica oder mit Antibiotica, mit denen nach FIORE et al. (84) ein auffallender Synergismus besteht, die Wirkung der Einzelsub-

stanzen potenziert kann noch nicht entschieden werden. Auf Grund des Eingriffs von Chlorpromazin in den Stoffwechsel von lymphatischen Zellen wäre es denkbar. Versuche in dieser Richtung blieben jedoch mehr (GERLICH 95, MEYTALER 179) oder weniger (LÜHRS 166) erfolglos. Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich in einer Veränderung der Zellmembranpermeabilität für Zytostatica (HEGNER 112, SPIRES 229). Dabei spielt auch der Antihistamin- bzw. Antiserotonineffekt (BACON 15, BENDITT 22, PARRAT 199, SILVESTRINI 225) eine Rolle, wie NORA (191) und PARANT (147) am Beispiel der Endo- und Exotoxin-vergiftung zeigen konnten.

Über die Beeinflussung des lymphatischen Apparates und über die Hemmung der Antikörpersyntnese durch Chlorpromazin kann noch nichts Endgültiges gesagt werden, doch scheint in Übereinstimmung mit unseren Untersuchungen eine Verminderung der Immunantwort festzustehen.

III. Phenylbutazon

Nahezu unübersehbar ist inzwischen die Literatur über Phenylbutazon geworden. Einen umfassenden Gesamtüberblick gibt v.RECHENBERG (25o) in seinem Buch, biochemische und pharmakodynamische Übersichten finden sich bei DOMENJOZ (71), MELLET (178), WHITEHOUSE (255, 258, 259), WILHELMI (262)und SENDA (223), pharmakologisch-klinische Beschreibungen bei GOODMAN & GILMAN (97), GILLMAN (227) und SIECHER (23o), Untersuchungen über den Metabolismus lieferten BRODIE (37), BURNS (39, 4o), HERRMANN (115), HARWERTH (11o) und LEVI (16o), über den Wirkungsmechanismus GREILLING (1o1), GROS (1o2), KERSTEN (142) und MATHIES (174). In unseren Dosierungen richteten wir uns nach den Empfehlungen von BRODIE (37) und GOODMAN (97).

Unter zahlreichen erwünschten (MOLL 187, RECHENBERG 25o) und unerwünschten Wirkungen (HAZLETON 111, SPERLING 228) gewannen vor allem die ulcerogenen (ABDEL 1, ANDERSON 12, KARZEL 138, 14o) und die hämatologischen, wie Agranulozytose, Knochenmarksdepresssion und Hemmung des lymphoproliferativen Gewebes (BÖHN 27, FRAUMENI 91, KUZZEL 152, LUCHERINI 164) zunehmendes Interesse. Nach einem ersten Therapieversuch einer Lymphogranulomatose durch KRAUSS (151) konnten auch andere Autoren bei der Behandlung dieser und ähnlicher Krankheiten Erfolge aufweisen(AGUIRRE 6, BICHEL 25, KLIMA 145, 146, MAMPEL 171, ROTTINO 215, SCHAAL 217). HEILMEYER et al. (113) fanden bei der Therapie von Hämoblastosen gute symptomatische Effekte, die vor allem auf die zentral antipyretische und antiphlogistische Wirkung zurückzuführen waren; aber die Hemmung von Fibroblastenkulturen deutete auf eine Beeinflussung des Zellstoffwechsels hin und wurde in Übereinstimmung mit Untersuchungen von BREULL (35), BUCHER (38), DINNENDAHL (67), FORBES (89), JUNGEHÜLSING (135), KALBHEN (137), KARZEL (138, 14o), LINDNER (1o2), SCHELLENBERG (218) als antineoplastischer oder cytostatischer Effekt gedeutet. Fast ausschließlich

wurden hierbei Konzentrationen verwendet, die über den in vivo erreichbaren Gewebskonzentrationen lagen. Aus diesem Grunde wählten wir in vitro eine Dosis I von 0,04 mMol und eine Dosis II von 0,4 mMol, während der therapeutische Plasmaspiegel in vivo ca. 0,25 mMol beträgt (SOLLMAN 227). Im Gegensatz dazu konnten HAMPEL et al. (106) und ALBRECHT et al. (3) an Knochenmarkskulturen keine zytostatische Wirkung des Phenylbutazon feststellen, sondern erklärten die vorhandenen Kern- und Plasmaveränderungen durch zytotoxische Einflüsse bei höheren Konzentrationen, die sich aber in vivo kaum erreichen lassen, da sich die Plasmakonzentration bei ca 12,5 bis 15,5 mg% stabilisiert (BRODIE 37). Eine in vivo-Therapie von tierexperimentellen Tumoren und Leukosen durch WILHELMI (261) und STERN (232) oder von neoplastischen Prozessen bei Menschen durch EMICH (79) brachte gute Resultate; Versuche mit der Behandlung einer myeloischen Leukämie der Maus verliefen negativ (FREEDLANDER 92).

Wir untersuchten anhand der Lymphozytenkurzzeitkultur die Einflüsse von Phenylbutazon auf die Zellelemente folgender Lymphknotenerkrankungen: 3 Lymphogranulomatosen, 2 Retikulosarkome, 1 Retothelsarkom, 2 Lymphosarkome, 2 Hyperplasien und 1 Retikulose. Meist wurden Dosis II und III getestet, bei Inkubation Nr.13, Nr.16 und Nr.17 auch Dosis I.

Schon in Normalkonzentrationen kommt es bei der Lymphogranulomatose Nr.13 zu einer signifikanten Hemmung des Markierungsindex und der Markierungsintensität ohne wesentliche Verstärkung des Effekts bei bis zu 100-facher Überdosierung. Von den beiden anderen Lymphogranulomatosen wird Nr.12 durch Dosis II und III signifikant bis hochsignifikant in ihrer DNA-Synthese gestört ($p < 0{,}00005$), während bei Nr.14 nur der Anteil der markierten Zellen, nicht aber die mittlere Kornzahl beein-

trächtigt wird. Bei der Uridin-Inkorporation zeigen die drei Lymphogranulomatosen übereinstimmende Effekte, die in Dosis III teilweise hochsignifikant sind, vor allem auf Kosten der Lymphozyten und Plasmazellen. Die Normaldosierung dagegen erwirkt bei Nr.13 keine signifikante Änderung der RNA-Synthese. Die Proteinsynthese konnte an Nr.12 und Nr.14 untersucht werden: Hier sind massive Wirkungen durch Phenylbutazon festzustellen ($p < 0{,}00005$); überraschenderweise wird die Proteinsynthese der kleinen Lymphozyten stärker gehemmt als die der plasmatischen Zellen.

Das Retikulosarkom Nr.15 mit geringer Proliferationstendenz zeigt in der DNA-Synthese keine signifikante Wirkung des Phenylbutazon, da die großen Sarkomzellen unter Dosis II im Markierungsindex zunehmen. Die für ein Sarkom relativ niedrigen Kornzahlen werden bis auf die der hellen Sarkomzellen weiter vermindert. Auch in der RNA-Synthese besteht keine Signifikanz aufgrund der Zunahme der markierten großen Sarkomzellen. Nur der Markierungsindex für die Proteinsynthese wird signifikant ($p < 0{,}025$) vermindert. Anders beim Retikulosarkom Nr.16: In Normaldosierung finden wir eine signifikante Hemmung der Nukleinsäurensynthese, in höheren Konzentrationen überwiegenden Einfluß auf RNA- und Eiweißsynthese.

Das Retikulosarkom Nr.17 war der aktivste und am stärksten markierte Lymphknoten dieser Versuchsreihe. Praktisch alle Zellen befinden sich in der Proteinsynthese mit extrem hoher Markierungsintensität, alle Zellen bis auf die kleinen Lymphozyten auch in der RNA-Synthese. Das Medikament zeigt bei den hohen Intensitäten in Dosis I keine Signifikanz, dagegen in Dosis II und III eine z.T. hochsignifikante Abnahme des Markierungsindex. Bei den kleinen Lymphozyten wird die Proteinsynthese vom Kontrollwert 99% auf 1% gedrosselt, die RNA-Synthese von 74% auf 0%. Demgegenüber sind die Be-

funde bei der DNA-Synthese trotz signifikanter Senkung unter Dosis II und III weniger imponierend.

In beiden Lymphosarkomen Nr.18 und Nr.19 mit niedrigem Mitoseindex und entsprechend langer Generationszeit führt Phenylbutazon erst bei Dosis III zu einer signifikanten Behinderung der DNA-Synthese. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Ribonukleinsäuren- und Eiweißsynthese von Nr.19. Bei Nr.18 wird die Proteinsynthese erst durch 100-fache Überdosierung signifikant gehemmt.

Bei den beiden Hyperplasien Nr.20 und Nr.21 Zeigt Phenylbutazon deutlich einen signifikanten Hemmeffekt auf die Nukleinsäuren- und Eiweißsynthese. Die DNA-Synthese der reaktiven Hyperplasie Nr.21 wird so stark beeinflußt, daß bei Dosis III nur mehr die lymphatischen Retiklumzellen schwach markiert sind.

Zum Schluß sei noch die Retikulose Nr.22 angeführt, die mit einer besonders niedrigen Teilungsaktivität gerade der Retikulumzellen einhergeht, wobei selbst Dosis III innerhalb einer Stunde die DNA-Synthese nur gering beeinflußt. Die Wirkung auf die RNA-Synthese ist stärker ausgeprägt.

Phenylbutazon und Nukleinsäurensynthese

Die Unterdrückung der DNA-Synthese vor allem [illegible] aktiven Lymphknotenerkrankungen läßt sich durch die Arbeit zahlreicher Autoren bestätigen, die unter Phenylbutazon eine Zellwachstums- bzw. Zellteilungshemmung oder eine Abschwächung der Nukleosidinkorporation fanden (BREULL 35, DELFEL 65, FORBES 89, DINNENDAHL 67, HEILMEYER 113, JUNGE-HÜLSING 135, KARZEL 138, 14o, LINDNER 162, LUCHERINI 164). Eine mögliche Erklärung für diese Effekte sehen [illegible] (5)

und WHITEHOUSE (257, 259) in der Entkoppelung der oxydativen Phosphorylierung in den Mitochondrien und der daraus resultierenden Blockierung des Energiestoffwechsels. Dieser Ansicht widersprachen KALBHEN (135), KARTEL (141) und SEDLMAYER (222), die keine Senkung sondern eine Zunahme des intrazellulären ATP-Gehaltes nachweisen konnten und daher entweder eine Aktivierung energieliefernder Prozesse, eine Hemmung der ATP-ase oder eine spezifische Hemmung energieverbrauchender Zelleistungen vermuteten. Nach KALBHEN und LYNEN (136) scheint die letztere Hypothese zuzutreffen: Da die Nukleinsäurensythese Energie verbraucht (LEHNINGER 158), könnte eine Hemmung derselben zu einem Anstieg von energiereichen Phosphaten führen. Andererseits reduziert Phenylbutazon durch Hemmung der Nukleosid Kinasen (WARNECKE u. SEEBER 251) den Triphosphat-Pool um 50 %, wodurch weniger Nukleotid-Triphosphate für die Nukleinsäurensynthese zur Verfügung stehen; gleichzeitig wird die DNA-Polymerase durch Phenylbutazon mäßig inaktiviert (etwa um 25%). Eine Beeinflussung der DNA-Matritze wird von MELNYKOWITCH (179) am Beispiel des Prednisolon diskutiert.

Durch diese Erkenntnisse lassen sich unsere Befunde dahingehend interpretieren, daß in Lymphknotenzellen die DNA-Synthese [illegible] durch Angriffe an den Nukleosid Kinasen, an der DNA-Polymerase und am Phosphatstoffwechsel beeinträchtigt werden kann. Im Einklang mit unseren Ergebnissen erscheint es gesichert, daß gerade die proliferationsaktiven Lymphknoten, wie Hyperplasien und Lymphogranulomatosen (BERENBAUM 17, LUKES 137, MENL 24o) in normalen therapeutischen Plasmakonzentrationen (0,25 mMol) signifikant gehemmt werden. Bei den Sarkomen des lymphatischen Gewebes ist dieser Effekt weniger ausgeprägt (GLEN 96, YOFFEY 27o).

Über eine Beeinflussung der RNA-Synthese liegen kaum experimentelle Arbeiten vor. Nur WARNEKE (251) konnte an zellfreien Systemen eine schwache Hemmung der DNA-abhängigen RNA-Polymerase feststellen. Hinzu kommt die Verminderung des Nukleotid- Triphosphatangebots durch die oben beschriebene teilweise Inaktivierung der Nukleosid Kinasen. Die hohe RNA-Syntheseaktivität bei der Hyperplasie Nr.21, den Lymphogranulomatosen Nr.12, Nr.13 und Nr.14 und den Sarkomen Nr.16 und Nr.19 läßt sich durch Phenylbutazon signifikant hemmen. An der Spitze liegen dabei in der Empfindlichkeit die lymphatischen Retikulumzellen, gefolgt von den Plasmazellen, Hodgkinzellen und Sarkomzellen. Gerade bei lymphatischen Retikulumzellen, die auf experimentellen Antigenreiz mit ernöhtem RNA-Umsatz reagieren (MITCHELL 185), und über die Translation zur Produktion zellständiger und humoraler Antikörper (HIRSCHHORN 119, LENNERT 159) befähigt sind, könnte nach HANAOKA (1o7) eine Einschränkung der Synthesefähigkeit zu einer Verminderung des Immunpotentials führen.

Phenylbutazon und Proteinsynthese

Die Proteinsynthese von Lymphozyten wird nach NORRIS (139) bei o,12 mg/ml Phenylbutazon (entsprechend unserer Dosis II) um 70% gehemmt. MAINZER (17o) konnte in einem Retikulocytensystem für die Reduzierung der Proteinsynthese um 50% eine ID_{50} von 0,00007 Mol ermitteln. Bei unseren Untersuchungen genügten 0,12 mg/ml (= 0,4 mMol) für eine signifikante Hemmung der Proteinsynthese, vor allem in den Lymphogranulomatosen Nr.12 und Nr.14 und der Hyperplasie Nr.21. Ausnahmen sind Lympho-, Histiothel- und Retikulosarkome mit teilweise sehr hohem Leucin-Einbau. Bei 1,2 mg/ml wird die Eiweißsynthese nahezu vollständig unterdrückt. Die Signifikanz ist sehr hoch; denn die Zellen

mit der aktivsten Proteinsynthese aus der lymphatischen und plasmatischen Reihe zeigen den prozentual stärksten Abfall. Der Wirkungsmechanismus ist noch unbekannt. Wahrscheinlich kommt es unter Phenylbutazon zu einer mangelnden Bereitstellung von m-RNA und t-RNA (s.o.) und damit zu einer Verzögerung der de novo-Proteinsynthese (SCHWEET 221). Während die Zellmembran für die Permeation von Nukleosiden unverändert bleibt (WARNECKE 251), kommt es in vivo an der lysosomalen Membran zu einer Stabilisierung (WEISSMANN 253). Diese Stabilisierung der Lysosomen hat zur Folge, daß weniger saure Hydrolasen in das Cytoplasma abgegeben werden (DE DUVE 53) und damit auf einen Antigenreiz hin weniger Polypeptide einschließlich Gammaglobulin durch die stimulisierbaren Zellen gebildet werden ([illegible]).
Außerdem wird nach AISENBERG (8) und FISCHER (85) die Transformationsfähigkeit von Lymphozyten gehemmt.

Neben der Beeinflussung des Energiestoffwechsels dürfte damit die Hemmung der Eiweißproduktion und die Bildung von Eiweißkomplexen (CAIGNELL 47, WUNDERLY 267) eine der Hauptursachen für die vielfältigen Wirkungen des Phenylbutazon sein, sowohl was die anti-enzymatische (BOSTRÖM 32, MATHIES 175, MENGUY 18o, PULVER 21o, SCHÖNHÖFER 219, STRAUSS 237, WHITEHOUSE 255) als auch was die antikörperhemmende Wirkung betrifft (HABERLAND 1o3, LANGE 153, 154). Wenn man nun bedenkt, daß die Zellen des lymphatischen Systems bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, bei Autoimmunerkrankungen oder bei der Allergie vom verzögerten Typ mit ihrer Proteinsynthese beteiligt sind (BACH 14, DANIELS 6o , HIRSCHHORN 11o, LAWTON 156, LAWRENCE 155, SMITH 226), dann ergibt deren Hemmung für die Behandlung immunologischer Krankheiten neue Aspekte, was z.B. KISTLER (144) und PREPEL (244) am Beispiel der Tuberkulinreaktion deutlich machen konnten.

Nach den vorliegenden Ergebnissen hemmt Phenylbutazon in unterschiedlicher Intensität die DNA- [illegible] - und Protein - synthese in normalen und pathologischen Zellen des lymphatischen Gewebes. Klinische Erfolge bei Autoimmunkrankheiten und bei malignen lymphatischen Systemerkrankungen sind damit nicht nur symptomatisch, sondern auch auf [illegible] Basis zu deuten.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluß von Chlorochin, Chlorpromazin und Phenylbutazon auf den ^{3}H-Thymidin-, ^{3}H-Leucin- und ^{3}H-Uridin-Stoffwechsel in normalen und pathologischen Lymphknotenzellen des Menschen wurde nach einstündiger in vitro-Inkubation autoradiographisch untersucht.

Chlorochin: In Normaldosierung bzw. 10-facher Überdosierung hemmt es die Nukleinsäuren- und Proteinsynthese unterschiedlich signifikant. Besonders empfindlich reagieren die lymphatischen Zellen von Hyperplasien und Lymphadenosen, weniger die von Lymphosarkomen und Lymphogranulomatosen. Übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Autoren wird eine auffallend starke Beeinflussung der DNA-Synthese festgestellt, was auf eine Komplexbildung mit der DNA zurückzuführen sein könnte. Chlorochin besitzt immunosuppressive Eigenschaften und dürfte sich vor allem in Kombination mit Zytostatika zur Behandlung von malignen Lymphknoten- und Autoimmunerkrankungen eignen.

Chlorpromazin: Es kommt in fast allen Fällen, insbesonders bei höheren Dosierungen, zu einer signifikanten Hemmung der DNA-Synthese und nur vereinzelt zu einer Hemmung der RNA- und Proteinsynthese. Weil Chlorpromazin in den Energiestoffwechsel eingreift, die DNA-synthetisierenden Enzyme von Lymphozyten stört und mit Polyphosphatnukleotiden einen unlöslichen Komplex bildet, ist die Wirkung bei den proliferationsaktiven Lymphknoten besonders ausgeprägt. Für eine klinische Anwendung bei Lymphknotenerkrankungen kommt Chlorpromazin in der erforderlichen hohen Dosierung wegen seiner psychischen Wirkungen als Zytostatikum nicht in Frage, wohl aber als Antiphlogistikum in Normaldosierung.

Phenylbutazon: Schon in Normaldosierung kommt es bei Lymphogranulomatosen zu einer signifikanten Hemmung der DNA- und Proteinsynthese, bei den Hyperplasien wird die Nukleinsäure- und Proteinsyntheseaktivität signifikant vermindert. In höheren Dosierungen werden überwiegend hochsignifikante Effekte beobachtet. Lymphosarkome, Retikulosarkome und Lymphadenosen lassen sich weniger stark beeinflussen. Es besteht eine direkt proportionale Beziehung zwischen der Syntheseaktivität des Lymphknotens und der Wirkung des Medikaments. Es kann bei allen Lymphomen, die einer analgetisch-antiphlogistischen und einer zytostatischen Therapie bedürfen, eingesetzt werden. Außerdem dürfte es in maximal tolerierten Dosen, ähnlich wie Chlorocnin, bei Zytostatika-resistenten lymphatischen Systemerkrankungen zum Erfolg führen.

Alle drei Substanzen, die in der vorliegenden Arbeit getestet wurden, verfügen über eine gewisse Berechtigung in ihrer Anwendung bei malignen Lymphknotenerkrankungen und im Rahmen der Immunosuppression, wobei Phenylbutazon in seiner Wirksamkeit an der Spitze steht, gefolgt von Chlorochin und Chlorpromazin.

LITERATUR

1. ABIEL-GALIL, A.A. and MARSHALL, P.B.: Phenylbutazone and histamine formation in rat glandular stomach: its relationship to gastric ulceration.
Brit.J.Pharmacol. 33, 1-14 (1968)

2. ABOOD, L.G.: Effect of chlorpromazine on phosphorylation of brain mitochondria.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 88, 688-690 (1955)

3. ACKERMAN, G.A., KNOUFF, R.A. and HOSTER, H.A.: Cytochemistry and morphology of neoplastic and nonneoplastic human lymphnode cells with special reference to Hodgkin's disease.
J. Nat. Cancer Inst. 12, 465-489 (1951)

4. ADAM, M., HOUBA, V. und STOJAN, B.: Antibakterielle Resochinwirkung und experimentelle Entzündungen.
Z. Rheumaforsch. 23, 435-441 (1964)

5. ADAMS, S.S. and COBB, R.: A possible basis for the anti-inflammatory activity of salicylates and other non-hormonal antirheumatic drugs.
Nature 181, 4611: 773-774 (1958)

6. AGUIRRE, M., TORRES, J.A., DE OYA,J.C.: Utilidad de la fenilbutazona como elemento diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin.
Rev. clin. esp. 89: 180-181 (1963)

7. AHTEE, L. and PAASONEN, M.K.: Potentiation of 5-hydroxytryptamine release from platelets by desmethylation of chlorpromazine and related agents.
Acta pharmacol. 26, 213-221 (1968)

8. AISENBERG, A.C.: Studies of lymphocyte transfer reactions in Hodkin's disease.
J. Clin. Invest. 44, 555-564 (1965)

9. ALBRECHT, M., HOCHENBACH, J. und KRETSCHMER, V.: Vergleichende Untersuchungen über die Einwirkung von 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butyl-pyrazolidin auf embryonale Fibroblasten, Blut- und Knochenmarkszellen in vitro.
Arzneimittelforsch. 10, 606-612 (1960)

10. ALLISON, J.L., O'BRIEN, R.L. and HAHN, F.E.: Nature of the deoxyribonucleic acid - chloroquine complex.
Antimicrob. Agents Chemother. 5, 310-314 (1965)

11. ALTMANN, H.W.: Zur Kenntnis der Kerngestalt des Cytozentrums und der Mitosestörung in Sternberg'schen Riesenzellen.
Klin. Wschr. 42,1117-1122 (1964)

12. ANDERSON, K.W.: The gastroenterological side effects of anti-inflammatory drugs.
In: GARRATTINI, S. and DUKES, M.N.G.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, Excerpta Medica Fondation, Amsterdam 1965

13. AYD, F.J.jr.: Phenothiazine tranquilizers: Eight years of development
M.Clin North America 45, 1027-1040 (1961)

14. BACH,F. and HIRSCHHORN,K.: Gamma globulin production by human lymphocytes in vitro.
Exp. Cell Res.: 32, 592-595 (1963)

15. BACON, H.M.: Eosinophilie associated with chlorpromazine therapy.
Amer. J. Psychiat. 120, 915-916 (1964)

16. BAKER, J.R. and CHAYKIN, S.: The biosynthesis of trimethylamine-N-oxide.
J.Biol. Chem. 237, 1309-1313 (1962)

17. BECKER, G., ABRAMOFF, P. and PISCIOTTA, A.V.: Effect of chlorpromazine on the primary and secondary immune response.
Clin. Res. 14, 330 (1966)

18. BECKETT, A.H., BEAVEN, M.A. and ROBINSON, A.E.: Metabolism of chlorpromazine in humans.
Biochem. Pharmacol. 12, 779-794 (1963)

19. BEGEMANN,H., RASTETTER,J. und KABOTH,W.: Klinische Hämatologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1970)

20. BEIERWALTES, W.H., LIEBERMANN, L.M., VARMA, V.M., COUNSELL,R.E.: Visualizing human malignant melanoma and metastases. Use of chloroquine analog tagged with Iodine 125.
J. Amer. med. Ass. 206, 97-102 (1968)

21. BELISARIO, J.C.: The treatment of skin cancer and pre-cancer with topical cytotoxic ointments.
XIII Congr. Int. Derm., München 1967, Vol. 1, 99-105 (1968)
JADASSOHN,W. (ed.) Springer Verlag, Berlin,Heidelberg,New York

22. BENDITT, E.P. and ROWLEY, D.A.: Antagonism of 5-hydroxy-tryptamine by chlorpromazine.
Science 123, 24 (1956)

23. BERGER, M.: Metabolic reactivity of brain and liver mitochondria towards chlorpromazine.
J. Neurochem. 2, 30-36 (1957)

24. BESSMANN, M.I., SIMMS, E.S. and KORNBERG, A.:
Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid.
II. General properties of the reaction.
J. biol. Chem. 233, 171-177 (1958)

25. BICHEL, J.: Phenylbutazone (Butazolidin) in the treatment of Hodgkin's disease.
Acta med. scand. 153, 293-298 (1956)

26. BICKEL, H.M.: Untersuchungen zur Biochemie und Pharmakologie der Thymoleptika.
Fortschr. Arzneimittelforsch. 11, 121-225 (1968)

27. BÖHM,C.: Über hämatologische Nebenwirkungen des Phenylbutazon. Med. Klin. 59, 1276 (1964)

28. BOLEMAN, A.P.: Chlorpromazine. J. Amer. Med. Ass. 157, 364 (1955)

29. BOND, V.P.: Effects of large doses of tritiated thymidine on normal hemopoiesis. Abstr. of Papers of the XI th Congress of the International Society of Hematology, 114, Sidney (1966)

30. BOND, V.P., CRONKITE, E.P., FLIEDNER, T.M. and SCHORKE, P.: Deoxyribonucleic acid synthesizing cells in peripheral blood of normal human beings. Science 128, 202-203 (1958)

31. BOND, V.P., FLIEDNER, T.M., CRONKITE, E.P., RUBINI, J.R., BRECHER, G. and SCHORKE, P.K.: Proliferative potentials of bone marrow and blood cells studied by in vitro uptake of H-3-thymidine. Acta haemat. 21, 1-15 (1959)

32. BOSTRÖM, H., BERNTSEN, K. and WHITEHOUSE, M.W.: Biochemical properties of anti-inflammatory drugs. II: some effects on sulfate-35 S metabolism in vivo. Biochem. Pharmacol. 13, 413-420 (1964)

33. BOYD, G.A.: Autoradiography in biology and medicine. Academy Press, New York 1958

34. BREITMAN, T.R., PERRY, S. and COOPER, A.R.: Pyrimidine metabolism in human leukocytes. III The utilisation of thymine for DNA-thymine synthesis by leukemic leukocytes. Cancer Res. 26, 2282-2285 (1966)

35. BREULL, W. and KARZEL, K.: Action of phenylbutazone in cytostatic concentrations on cell volume, protein and DNA content of Ehrlich ascites tumor cells cultured in vitro. Arch. Int. Pharmacodyn. 184, 317-327 (1970)

36. BRINKMANN, W., DÜRMER, P. und MUSCHALIK, P.: DNS Synthesegeschwindigkeit in Knochenmarkzellen. Blut 19, 529-536 (1969)

37. BRODIE,B.B., BURNS,J.J., PATON,B.C., STEELE,J.M., YÜ,T.F. and GUTMAN,A.B.: Isolation, identification and physiological effects of phenylbutazone metabolites. Contemporary Rheumatol. 600 (1956)

38. BUCHER, O.: Die Wirkung von Butazolidin auf Bindegewebskulturen in vitro. Schweiz. med. Wschr. 85, 538-541 (1955)

39. BURNS,J.J., ROSE,R.K., GOODWIN,S., REICHENTHAL,J., HORNING,E.C. and BRODIE,B.B.: The metabolic fate of phenylbutazone in man. J.Pharmacol. exp. Ther. 113, 481-489 (1955)

40. BURNS,J.J., SCHULERT,A., CHENKIN,T., GOLIMAN,A., BRODIE,B.B.: The physiological disposition of phenylbutazone (Butazolidin), a new antirheumatic agent.
J. Pharmacol. exp. Ther. 106, 375-376 (1952)

41. BUSANNY-CASPARY, W.: Autoradiographische Untersuchungen mit H-3-Thymidin über die DNS-Synthese in Leberzellen verschiedener Ploidiestufen.
Frankf. Zeitschr. Path. 72, 123-134 (1962)

42. CALLAS,X.C. and TOOT,P.J.: Chloroquine in neoplastic disease.
Abdom. Surg. 9,84-88 (1967)

43. CAMPBELL, P.N.: The biosynthesis of proteins.
Progr. Biophys. 15, 1-38 (1965)

44. CANTONI,G.L. and DAVIS,D.R.:
Procedures in nucleic acid research.
Harper & Row, New York 1966

45. CARNEIRO,J. and CARDOSO,ACS.: Influence of chlorpromazine on nuclear and cytoplasmatic uptake of 35 S-methionine.
Experientia 18, 220-222 (1962)

46. CHARGAFF,E. and DAVIDSON,J.N.: The nucleic acids. Chemistry and Biology. Vol III
Academic Press, New York (1960)

47. CHIGNELL,C.F.: Optical studies of drug-protein complexes. II: Interaction of phenylbutazon and its analogues with human serum albumin.
Molec. Pharmacol. 5, 244-252 (1969)

48. COCCIA,P.F. and WESTERFELL,W.W.: The metabolism of chlorpromazine by liver microsomal enzyme systems.
J. Pharmacol. exp. Ther. 157, 446-458 (1967)

49. COHEN,S.N., PHIFER,K.O. and YIELDING,K.L.: Complex formation between chloroquine and ferrihaemic acid in vitro and its effect on the antimalarial action of chloroquine.
Nature (London)201, 805-806 (1964)

50. COHEN,S.N. and YIELDING,K.L.: Spectrophotometric studies of the interaction of chloroquine with deoxyribonucleic acid.
J. Biol. Chem. 240, 3123-3131 (1965)

51. COOPER,H.L. and RUBIN,A.D.: RNA metabolism in lymphocytes stimulated by phytohemagglutinin.
Blood 25, 1014-1027 (1965)

52. COOPER,H.L. and RUBIN,A.L.: Synthesis of non-ribosomal RNA by lymphocytes: a response to phythemagglutinin treatment.
Science 152, 516 (1966)

53. COOPER,R.A., PERRY,S. and BREITMAN,T.R.: Pyrimidine metabolism in human leukocytes. I: Contribution of exogenous thymidine to DNA-thymine and its effect on thymine nucleotide synthesis in leukemic leukocytes.
Cancer Res. 26, 2267-2275 (1966)

54. COOPER,R.A., PERRY,S. and BREITMAN,T.R.: Pyrimidine metabolism in human leukocytes. II: Metabolism of the thymine nucleotide pools in normal and leukemic leukocytes. Cancer Res. 26, 2276-2281 (1966)

55. CORDELLI,A., FERRARI,M. and SAVONITTO,E.: Metabolism of chlorpromazine and related psychotropic drugs in the isolated perfused rat liver. Arch. Int. Pharmacodyn. 180, 121 (1969)

56. COTTIER,H., OBARDCHENKO,N., FEINENDEGEN,L.E. and BOND,V.P.: Possibilities and limitations in the use of tritiated thymidine for in vivo cytokinetic studies on lymphoreticular tissue. Nat. Res. Council on the Thymus, Natl.Acad.Sci., Minneapolis (1962)

57. COURVOISIER,S., FOURNEL,J., LUCROT,R., KOLSKY,M. et KOETSCHET,P. Propriétées pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3 (diméthylamino-3'propyl)-10 phenothiazine. Etude expérimentale d'un nouveau corps utilisé dans l'anesthésie potentialisée et dans l'hibernation artificielle. Arch. Int. Pharmacodym. 92,305-361 (1953)

58. CRONKITE,E.P., FLIEDNER,T.M., BOND,V.P., RUBINI,J.R., BRECHER,G. and QUASTLER,H.: Dynamics of hemopoietic proliferation in man and mice studied by thymidine-H3-incorporation into DNA. U.N.Internat.Conf. Atomic Energy 840, 190-198 (1958)

59. D'ANGLEJAN,G., DAUSSET,J., et BERNARD,J.: Accidents sanguins provoqués par les phénothiazines. Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris 116, 507-518 (1965)

60. DANIELS,J.C.,RITZMANN,S.E. and LEVIN,W.C.: Lymphocytes: morphological, developmental, and functional characteristics in health, disease and experimental study; an analytical review. Tex. Rep. Biol. Med. 26, 5-92 (1968)

61. DAWKINS,M.J.R.,JUDAH,J.D. and REES,K.R.: The mechanism of action of chlorpromazine. Biochem. J. 73, 16-23 (1959)

62. DECSI,L.: Biochemical effects of drugs acting on the central nervous system: chlorpromazine, pp 139-145 in: JUCKER,E.(ed.) Progress in Drug Research, Vol 8, Birkhäuser Verlag, Basel-Stuttgart (1965)

63. DE DUVE, C.: Lysosomes, new group of cytoplasmatic particles. in: HAYASAKI,T.(ed.): Subcellular Particles, pp 128-159 Ronald, New York (1959)

64. DE DUVE,C. and WATTIAUX,P.: Function of lysosomes. Ann. Rev. Physiol. 28, 435-492 (1966)

65. DELFEL,N.E. and GRIFFIN,A.C.: Liver nucleic acid incorporation of phosphorus ^{32} in rats injected with phenylbutazone. Stanf. med. Bull. 11, 65-68 (1953)

66. DE WIED, D.: Chlorpromazine and endocrine function.
Pharmacol. Rev. 19, 251-288 (1967)

67. DINNENDAHL,V.,KATZENBERGER,K.,KARZEL,K. und KALBHEN,D.A.:
Zellzahl, Zellvolumen und Mitoserate synchronisierter
Kulturen des Mastocytoms P-815 und ihre Beeinflussung durch
Phenylbutazon und 2,4-Dinitrophenol.
Arzneimittelforsch. 18, 1520-1525 (1968)

68. DI PALMA, J.R.: Pharmacology in Medicine.
IIIrd Ed., McGraw-Hill Book Company, New York, Toronto,
Sidney, London (1965)

69. DÖRMER,P.: Auflichtphotometrische Untersuchungen zur Größe
der Koinzidenz in der Autoradiographie mit Tritium.
Histochemie 8, 1-8 (1967)

70. DÖRMER,P.,BRINKMANN,W.,STIEBER,A. und STICH,W.:
Automatische Silberkornzählung in der Einzelzellautoradiographi
Klin. Wschr. 44, 477-482 (1966)

71. DOMENJOZ,R.: Zur Pharmakologie der nichthormonellen Anti-
phlogistika.
Int.Symp.Entzündung, Freiburg/Br. 1966, S. 244-252
Urban und Schwarzenberg 1966

72. DOMENJOZ,R.: Comparison of therapeutically important anti-
rheumatics on the basis of experimental results.
Med. exp. 14, 321-331 (1966)

73. DOMINO,E.F.: Human pharmacology of tranquilizing drugs.
Clin. Pharmacol. Ther. 3, 599-664 (1962)

74. DOMINO,E.F.: Psychosedative drugs. I: substituted pheno-
thiazines, reserpine, and derivatives.
in: DI PALMA, J.R. (siehe Nr. 68),pp 337-355

75. DOMOKOS,V. and ASZODI,L.: The effect of chloroquine on
antibody production.
Haemat. Hung. 4, 277 (1964)

76. DONIACH,J. and PELC,S.R.: Autoradiographic technique.
Brit.J.Radiol. 23, 184-192 (1950)

77. ELSLAGER, E.F.: Progress in malaria therapy.
in: JUCKER,E. et al.: Progress in Drug Research 13, 170-216
Birkhäuser Verlag Basel-Stuttgart (1969)

78. ELVES,M.W.,COUGH,J, and ISRAELS,M.C.G.: Place of lymphocyte
in reticulo-endothelial system: Study of in vitro effect of
prednisolon on lymphocytes.
Acta haemat. 32, 100-107 (1964)

79. EMICH,R.: Klinische Erfahrungen mit Butazolidin bei neo-
plastischen Prozessen.
Wien. med. Wschr. 105, 371 (1955)

80. ENGSTRÖM,A.: Autoradiography.
in: DIETHEIM,L.et al.: Encyclopedia of medical radiology
Vol 3, pp 394-706, Springer Berlin-Heidelberg-New York 1967

81. FAKAN,F.: Inhibition of nucleolar and chromatin RNA synthesis in HeLa cells by excess thymidine.
Histochemie 17, 64-72 (1969)

82. FEDORKO,M.: Effect of chloroquine on morphology of cytoplasmic granules in maturing human leukocytes-an ultrastructural study.
J. Clin. Invest. 46, 1932-1942 (1967)

83. FEINENDEGEN,L.E.,BOND,V.P. and PAINTER,R.B.: Studies on the relationship of RNA-synthesis, DNA-synthesis and precursor pool in human tissue culture cells studied with tritiated pyrimidine nucleosides.
Exp. Cell Res. 22, 381-405 (1961)

84. FIORE,M. et GALDIERO,F.: Influenza della chlorpromazina sulla sensibilità agli antibiotici dello stafilococco aureo.
Ist. sieroter. ital. 38, 220-225 (1963)

85. FISCHER,R. und GROPP,A.: Ergebnisse cytologischer und cytochemischer Untersuchungen an Lymphozyten in vitro.
Blut 15, 129-133 (1967)

86. FLIEDNER,T.M.: persönliche Mitteilung.

87. FLOERSHEIM,G.L.: Screening auf Antirheumatica am Modell der Tuberkulinreaktion.
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 22, 92-109 (1964)

88. FORBES,I.J. and HENDERSON,D.W.:
Globulin synthesis by human peripheral lymphocytes.
Ann. intern. Med. 65, 69-76 (1966)

89. FORBES,I.J. and SMITH, J.L.:
Effects of anti-inflammatory drugs on lymphocytes.
Lancet 7511, 334-337 (1967)

90. FORREST,J.S.,GREEN,D.E. and UDALE,B.P.:
In vivo metabolism of chlorpromazine.
Proc. W. Pharmacol. Soc. 7, 35-37 (1964)

91. FRAUMENI,J.F.: Bone marrow depression induced by chloramphenicol or phenylbutazon.
J. Amer. Med. Ass. 201, 828-834 (1967)

92. FREEDLANDER,B.L. and FURST J.: Effect of substituted hydrazines and related compounds on myeloid mouse leukemia C-1498.
Proc. Soc. exp. Biol. 81, 638 (1952)

93. FREEMAN,A.R. and SPIRTES,M.A.: Effect of chlorpromazine on biological membranes.II: Chlorpromazine-induced changes in human erythrocytes.
Biochem. Pharmacol. 12, 47-53 (1963)

94. GALLAGHER,C.H., KOCH,J.H. and MAL.,D.N.: The effect of phenothiazine on the metabolism of liver mitochondria.
Biochem. Pharmacol. 14, 789-797 (1965)

95. GERLICH,N.: Die Anwendung von Äthylenimino-benzochinonen und "discoupling agents".
Chemother. Probleme mal. Tumoren, 3, 189-199, Koll. 1960.

96. GLEN,A.C.A.: Measurement of DNA and RNA in human peripheral blood lymphocytes.
Clin. Chem. 13, 299-313 (1967)

97. GOODMAN,L.S. and GILMAN,A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics.
The Macmillan Company, New York 1956

98. GRAF,U.,HENNING,H.J. und STANGE,K.: Formeln und Tabellen der mathematischen Statistik. S. 242-244
Springer Verlag Berlin-Heidelber-New York 1966

99. GRAND,C.G.: Cytoplasmic inclusions and the characteristics of Hodgkin's diseased lymphnodes in tissue culture.
Cancer Res. 9, 183-192 (1949)

100. GREILING,H. und DÖRMER,G.: Biochemische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des Resochins.
Z. Rheumaforsch. 21, 316-324 (1961)

101. GREILING,H. und STEINBACH,H.W.: Biochemische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des Phenylbutazon und einiger Derivate.
Z. Rheumaforsch. 24, 419-426 (1965)

102. GROS,H.: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Butazolidins.
Klin. Wschr. 34, 481-484 (1956)

103. HABERLAND,G.L.,BUSCH,L.,FINK,W. und FRIEDRICH,H.: Pharmakologische Untersuchungen zur Wirkungsweise von Antiphlogistika.
Z. Rheumaforsch. 18, 220-231 (1959)

104. HAHN,F.E.: Interaction of antimalarials with DNA.
Hoppe Seylers Z.f.Physiol.Chem. 344, 239-242 (1966)

105. HAHN,F.E.,O'BRIEN,R.L. and CIAK,J.: Studies on modes of action of chloroquine, Quinacrine, and quinine and on chloroquine resistance.
Milit. Med. 131, 1071-1089 (1966)

106. HAMPEL,K.E.,ALGENSTAEDT,D. und GERHARTZ,L.:
Zur Butazolidinbehandlung menschlicher Hämoblastosen.
Blut 7, 398-405 (1961)

107. HANAOKA,M.: On the nature of the cellular antibody of lymphocytes in homotransplantation immunity.
Acta haemat. Japan 27, 155-165 (1964)

108. HARBERS,E.: Die Nukleinsäuren.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1964

109. HARBERS,E.: Autoradiographie
in: SCHWIEGK,H. und TURBA,W. (hsg): Künstliche Radioisotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie, Bd I, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1961

110. HARWERTH,H.G. und WÖHLER,F.: Neuere Ergebnisse über Verteilung, Verhalten und Stoffwechselleistungen von Butazolidin.
Z. Rheumaforsch. 16, 265-275 (1957)

111. HAZLETON,L.W.,TUSIG,T.W. and HOLLAND,E.G.: Avute and chronic toxicity of butazolidin.
J. Pharmacol. exp. Ther. 109, 387-392 (1953)

112. HEGNER,D.: Die protektive Wirkung verschiedener Pharmaka auf Membranen isolierter Granula aus polymorphkernigen Leukozyten des Rindes.
Arzneimittelforsch. 19, 131-138 (1969)

113. HEILMEYER,L.HARWERTH,H.G.,DOXIE,J. und KRAUSS,R.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen von Butazolidin und seine Anwendung bei Leukämien, neoplastischen Prozessen und Lymphogranulomatosen.
Arzneimittelforsch. 3, 161-175 (1963)

114. HELE,P.: The interaction of phenothiazine derivates and imipramine with polyphosphates of biological interest.
Biochim. Biophys. acta 75, 647-649 (1963)

115. HERRMANN,B.: Über den Stoffwechsel des Butazolidin.
Med. exp. (Basel) 1, 170-178 (1959)

116. HILLARD,C.C.: Claim chloroquine active in cancer.
Drug Trade News 38, 45-60 (1963)

117. HIELSCHMANN,N.: Die molekulare Grundlage der Antikörperbildung.
Naturwiss. 56, 195-205 (1969)

118. HIRAKI,K. and KIMURA,I.: Studies on the treatment of malignant tumors with fibroblast-inhibiting agent. 1) Fibroblast-inhibiting action of chloroquine 2) Effects of chloroquine on animal tumors.
Acta Medicinae Okayama 17, 231-252 (1963)

119. HIRSCHHORN,K.,BACH,F.,KOLODNY,R.L.,FIRSCHEIN,I.L. and HASHEM N.: Immune response and mitosis of human peripheral blood lymphocytes in vitro
Science 142, 1185-1187 (1963)

120. HODGES,H.H. and LAZERTE,G.D.: Jaundice and agranulocytosis with fatality following chlorpromazine therapy.
J. Amer. Med. Ass. 158, 114-116 (1955)

121. HÖLLMÜLLER,F.: Autoradiographische Untersuchungen über die Wirkung von Chloramphenicol und Dehydroemetin auf den Nukleinsäure- und Proteinstoffwechsel menschlicher Lymphzellen. Dissertation, München 1970

122. HOFFMAN,G.C.,HEWLETT,J.S. and GAMON,J.L.: A drug-specific leuko-agglutinin in a fatal case of agranulcytosis due to chlorpromazine. J.Clin.Path. 16, 232-234 (1963).

123. HOLLEMAN,A.F. und WIBERG,E.: Lehrbuch der Anorganischen Chemie, Walter de Gruyter & Co, Berlin 1960.

124. HONIKEL,K.,SIPPEL,A. and HARTMANN,G.: Mode of action of antibiotics on DNA-directed polymerase reactions. Hoppe Seylers Z.f.Physiol. Chem. 349, 957 (1968).

125. HUBER,H.,HUBER C. und BRAUNSTEINER,H.: Grundlagen der Lymphozytenkultur. Dtsch.med.Wschr. 91, 360-901 (1970).

126. HUHN,D.: Feinstruktur peripherer Lymphozyten bei chronischer lymphatischer Leukämie. Dtsch.med.Wschr. 95, 897-901 (1970).

127. HURVITZ,D. and HIRSCHHORN,K.: Suppression of in vitro lymphocyte responses by chloroquine. New Eng. J. Med. 273, 23-26 (1965).

128. ITO,S.,TAMURA,T. and NISHIKAWA,M.: Effects of desiccated thyroid, prednisolone and chloroquine on goiter and antibody titer in chronic thyreoiditis. Metabolism 17, 314-325 (1968).

129. JACKSON,F.L. and LIGHTBROWN,J.W.: Inhibition of dihydrocozymase-oxydase activity of heartmuscle preparations and of certain cell-free bacterial preparations by 2-heptyl-4-hydroxyquinoline N-oxide. Biochem.J. 69, 63-67 (1958)

130. JÄHNCHEN,E.,KRIEGLSTEIN,J. und KUSCHINSKI,G.: Die Bedeutung der Benzolringe bei der Eiweißbildung von Promazin und Chlorpromazin. Naunyn Schmideberg Arch Pharm. Exp. Path. 263, 375-386 (1969)

131. JACOB,F. and MONOD,J.: Genetic regulatory mechanims in the synthesis of proteins. J.molec.Biol. 3, 318-356 (1961)

132. JOHNSON,H.A. and CRONIKITE,E.P.: The effect of tritiated thymidine on mouse spermatogonia. Radiat.Res. 11, 825-831 (1959)

133. JOHNSON,H.A. and BOND,V.P.: A method of labeling tissues with tritiated thymidine in vitro and its use in comparing rates of cell proliferation in duct epithelium, fibroadenoma and carcinoma of human breast.
Cancer 14, 639-643 (1961)

134. JOHNSON,H.G. and BACH,M.K.: On the mechanism of antimutagen action.
V. Internat.Congr.Chemother., Vol IV, p 427-444, Wien 1967

135. JUNG-HEINEN,L. und AGNER,H.: Untersuchungen über die Wirkung der Kombination von Phenylbutazon und Prednison auf das Bindegewebe.
Z.f. Rheumaforsch. 27, 165-170 (1968)

136. KALBHEN,D.A. und LUDEN,J.: Wirkung einiger entzündungshemmender Pharmaka auf den ATP-Gehalt und die Zellproliferation neoplastischer Mastzellen in vitro.
Arzneimittelforsch. 3, [illegible] (1968)

137. KALBHEN,D.A.,WISGENS,D. und DOMENJOZ,R.: Wirkung niedriger Dosen entzündungshemmender Pharmaka auf die S35-Sulfatinkorporation und die Zellproliferation neoplastischer Mastzellen in vitro.
Arch.int.Pharmacodyn. 183, 327-343 (1970)

138. KARZEL, K.: Der Einfluß von Antiphlogistica auf Lebens- und Vermehrungsfähigkeit normaler und neoplastischer Zellen in vitro.
Arch.int.Pharmacodyn. 169, 70-82 (1967)

139. KARZEL,K.: Der Einfluß von Antiphlogistica auf das Zellwachstum in vitro.
Arch.Exp.Pathol.Pharmacol. 253, 52-53 (1966)

140. KARZEL,K.: Beitrag zum Problem des ulcerogenen Effektes der Antiphlogistica.
Int.Symp. Freiburg/Br. Entzündung, 260-261 ;
Urban und Schwarzenberg 1966

141. KARZEL,K.,KALBHEN,D.A. and DOMENJOZ,R.: Actions of anti-inflammatory drugs on ATP-metabolism and respiration of cells cultured in vitro.
Chim.ther. 2, 378-380 (1967)

142. KERSTEN,H. und STAUDINGER,H.: Biochemische Untersuchungen zur Butazolidinwirkung.
Z. Rheumaforsch. 16, 259-265 (1957)

143. KILLMAN,S.A.,CRONKITE,E.P.,SIEPE,C. and ADAMIK,E.: Radiation injury of lymphocytes produced by tritiated thymidine in the rat (abstract).
Radiat.Res. 12, 448-452 (1960)

144. KISTLER,H.: Der Einfluß von Phenylbutazon auf die Tuberkulin-Reaktionsfähigkeit der Haut beim Menschen und im Tierversuch.
Int.Arch.Allergy 10, 361-375 (1957)

145. KLIMA,B.,BEYREDER,J. und HENGGE,E.: Zur Wirkung des Butazolidin bzw. Irgapyrin bei der Lymphogranulomatose und anderen Blutkrankheiten.
Wien. med.Wschr. 104, 16-19 (1954)

146. KLIMA,R.: Zur klinischen Problematik und Therapie der Lymphogranulomatose.
Wien.klin.Wschr. 895 (1954)

147. KNOX,J.M. and OWENS,D.W.: The chloroquine mystery.
Arch.Derm.(Chicago) 94, 205-214 (1966)

148. KORNBERG,A.: Active center of DNA polymerase.
Science 163, 1410-1418 (1969)

149. KORNBERG,A.: Some aspects of the enzymatic replication of DNA: the repair of partially single-stranded templates.
Proc.Nat.Cancer Conf. 5, 735-741 (1964)

150. KOWALEWSKI,K.: Effect of chloroquine on tissue hydroxyproline and hexosamine in mice bearing Bashford carcinoma.
Chemotherapia (Basel) 12, 355-359 (1967)

151. KRAUSS,R.: Irgapyrin- und Butazolidintherapie bei Lymphogranulomatosen.
Ärztl.Forsch. 5, 123 (1951)

152. KUZELL,W.C.,SCHAFFARZICK,R.W.,NAUGHER,W.E. and CHANPLIN,B.M.: Phenylbutazone: effects of its administration for prolonged periods.
New Engl. J.Med. 256, 388-392 (1957)

153. LANGE, A.: Über die Hemmung der Immunhämolyse durch Antirheumatica.
Z. Rheumaforsch. 20, 203-208 (1961)

154. LANGE,A. und ZABORSKY,F.: Über den Einfluß von Phenylbutazon auf Antikörper sensibilisierter Kaninchen.
Allergie und Asthma 9, 281-186 (9163)

155. LAWRENCE,H.S.: The relevance of delayed allergy and homograft sensitivity to autoimmune disease.
Bull. rheum. Dis. 12, 279 (1962)

156. LAWTON,J.W.M. and FORBES,I.J.: Measurements of protein - synthesis by lymphocytes in vitro in diseases of the lymphoid tissues.
Acta haemat. 40, 241-251 (1968)

157. LEBLOND,C.P. and WARREN,K.B.: The use of radioautography in investigating of protein synthesis.
Symposia of the International Society for Cell Biology
Vol 4, Academic Press, New York-London (1965)

158. LEHNINGER,A.L.: Bioenergetics, The Molecular Basis of Biological Energy Transformations.
W.A. Benjamin Inc., New York-Amsterdam (1965)

159. LENNERT,K.: Lymphknoten. Cytologie und Lymphadenitis. Diagnostik in Schnitt und Ausstrich. Handbuch Spez.Anat.Hist., I.Band III,A ; Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1961)

160. LEVI,A.J.,SHERLOCK,S. and WALKER,D.: Phenylbutazone and isoniazid metabolism in patients with liver disease in relation to previous drug therapy. The Lancet I, 1275-1279 (1968)

161. LINDER,A.: Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure. Bd.3, 93, Birkhäuser Verlag, Basel-Stuttgart (1960)

162. LINDNER,J.,SCHWEINITZ,A.v. und ECKSTEIN,M.: Mikroskopische und mikrotechnische Gewebsuntersuchungen zur Wirkungsweise von Butazolidin. Klin.Wschr. 36, 675-676 (1958)

163. LOVTRUP,S.: A comparative study on the influence of chlorpromazine and imipramine on mitochondrial activity, cytochrome oxydase and NADH 2-cytochrome C reductase. J.Neurochem. 11, 377-386 (1964)

164. LUCHERINI ,T., CECCHI,E.: Fenilbutazone e tonsilla. Reumatismo 7, 148-152 (1955)

165. LÜHRS,W.: Die Therapie maligner Tumoren und Hämoblastosen. Therapiewoche 16, 248-251 (1966)

166. LÜHRS,W.,PACIGALUPO,G.,KALENBACH,E. und HEISE,E.: Der Einfluß von Chlorpromazin auf die oxydative Phosphorylierung von Tumormitochondrien. Experientia (Basel) 15, 376-377 (1959)

167. LUKES,R.J. and BUTLER,J.J.: The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res. 26, 1063-1081 (1966)

168. MACKAY,J.R. and BURNET,F.M.: Autoimmune Diseases. Thomas, Springfield 1963

169. MAC KINNEY,A.A.jr.: Tissue culture of cells already in DNA synthesis from patients with infectious mononucleosis. Blood 26, 36-48 (1965)

170. MAINZER,K.: Intakte Kaninchenretikulocyten als Modellsystem für die Prüfung der Wirkung von Pharmaka auf die Eiweißsynthese. Z.ges.exp.Med. 145, 1-19 (1968)

171. MAMPEL,E.: Zur Indikation des Phenylbutazons bei einigen selteneren Erkrankungen. Ther. Gegw. 97, 230-233 (1958)

172. MANSOUR,N. and BROWN,O.G.: Depression of erythropoiesis associated with chlorpromazine therapy. Arch.int.Med. 199, 113-116 (1967)

173. MARTIUS,G. und ALLWEIN,O.: Chloroquin beim serologischen Konflikt in der Schwangerschaft. Ein beitrag zur Prophylaxe des Morbus hämolyticus neonatorum.
Zbl. Gynäk. 85, 273-282 (1963)

174. MATHIES,H.: Experimentelle Untersuchungen zur Wirkungsweise entzündungshemmender Substanzen.
in: HEISTER,R.und HOFMANN,H.F.(ed) Die Entzündung,
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1966)

175. MATHIES,H. und SCHOLZE,H.: Untersuchungen zur Beeinflussung des Hyaluronidase-Spreadings durch Derivate des Phenylbutazon
Arzneimittelforsch. 12, 79-81 (1962)

176. MAURER,W. und PRIMBSCH,E.: Größe der Beta-Selbstabsorption bei der 3H-Autoradiographie.
Exp.Cell.Res. 33, 8-18 (1964)

177. MEISTER,A.: Biochemistry of the Amino Acids.
2nd Ed. Academic Press, New York-London (1965)

178. MELLET,L.B.: Comparative drug metabolism.
in:JUCKER,E. et al.(ed): Progress in drug research 13,136-169
Birkenhäuser Verlag, Basel-Stuttgart (1969)

179. MELNYKOWYCH,G. and BISHOP,C.F.: Specifity of prednisolone effect on cell volume, RNA and protein in cell lines with inducible and noninducible alkaline phosphatase.
Endocrinology 81, 251-255 (1967)

180. MENGUY,R. and LESBAILLETS,C.: Influence of phenylbutazone on gastric secretion of mucus.
Proc. Soc.exp.Biol 125, 1108-1111 (1967)

181. MENNEAR,J.H. and MIYA,T.S.: Chlorpromazine-induced glucose intolerance in the mouse.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 133, 770-773 (1970)

182. MERTZ,M.: Bestimmung der Silberkorngröße in Autoradiogrammen bei Auflicht und Durchlicht.
Histochemie 17, 128-137 (1969)

183. MEYTHALER,F. und WEILER,K.: Klinische Erfahrungen mit dem Cytostaticum TRIS (Trenimon).
Chemother. Probleme mal. Tumoren, Koll.1960, Nr.3, 135-149

184. MINDER,R.,SCHNETZER,F. und BICKEL,H.M.: Hepatic and extrahepatic metabolism of the psychotropic drugs, chlorpromazine, imipramine, and imipramine-N-oxide.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 268, 334-347 (1971)

185. MITCHELL,J.: Autoradiographic studies of nucleic acid and protein metabolism in lymphoid cells.
Aust.J.exp.Biol.Med.Sci. 42, 347-373 (1964)

186. MOLDAVE,K.: Nucleic acids and protein biosynthesis.
Ann.Rev.Biochem. 34, 419-448 (1965)

187. MOLL,W.: Synopsis der Rheumatherapie.
in: JUCKER,E. et al.(ed): Progress in Drug Research 12, 165-291, Birkenhäuser Verlag, Basel-Stuttgart (1968)

188. MORSCHER,B.,HOLZMANN,H.,KORTING,G.W. und BRAUN,M.: Beitrag zur Wirkungsweise von Chlorochin auf das Bindegewebe, insbesondere über dessen Einfluß auf die Serum-Kathepsin-Aktivität.
Z. Rheumaforsch. 25, 398-403 (1966)

189. MUENCH,K.H.: Chloroquine-mediated conversion of transfer ribonucleic acid of Escherichia coli from an inactive to an active state.
Symp. Quant. Biol. 31, 539-542 (1966)

190. MUSGER,A.: Hautreticulosen
Med. Klin. 62, 1157-1160 (1967)

191. NORA,P. and LAUFMAN,H.: Effects of various drugs on exotoxin (CL perfringens) toxicity. Pretreatment with chlorpromazine, phenoxybenzamine, heparin and cortisone.
Arch. Surg. 87, 52-58 (1963)

192. OEHLERT,W.,KÖRNER,P. und LESCH,R.: Autoradiographische Untersuchungen über die DNS-Synthese in überlebendem Tumorgewebe des Menschen.
Beitr. Path. Anat. 128, 468-480 (1963)

193. OEHLERT,W. und LESCH,R.: Autoradiographische Untersuchungen des RNS- und DNS-Stoffwechsels in menschlichen Tumoren.
Europ. J. Cancer 1, 295-298 (1965)

194. O'BRIEN,R.L. and HAHN,F.E.: Chloroquine structural requirements for binding to deoxyribonucleic acid and antimalarial activity.
Antimicrob. Agents Chemother. 5, 315-320 (1965)

195. O'BRIEN,R.L.,OLENICK,J.G. and HAHN,F.E.: Reactions of quinine, chloroquine, and quinacrine with DNA and their effects on the DNA and RNA polymerase reactions.
Proc. Natl. Acad. Sci. N.Y. 55, 1511-1517 (1966)

196. ORTEGA,L.G. and MELLORS,R.C.: Cellular sites of formation of gamma-globulin.
J. exp. Med. 106, 627-639 (1957)

197. PARANT,M.and CHEDID,L.: Protective effect of chlorpromazine against endotoxin-induced abortion.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 116, 906-908 (1964)

198. PARKER,F.S. and Irvin,L.: Interaction of chloroquine with nucleic acids and nucleoproteins.
J. Biol. Chem. 199, 897 (1952)

199. PARRAT,J.R. and WEST,G.B.: Inhibition by various substances of edema formation in the hind-paw of the rat, induced by 5-hydroxytryptamine, histamine, dextran, eggwhite and compound 48/80.
Brit. J. Pharmacol. 13, 65-70 (1958)

200. PERRY,R.P.: Quantitative Autoradiography.
in: PRESCOTT,D.M.: Methods in Cell Physiology, vol I
Academic Press, New York-London (1964)

201. PIHA,R.S.,UUSITALO,A.J. and OJA,S.S.: Incorporation of 14C-labelled amino acids into the proteins of the liver. Effect of chlorpromazine, meprobamate and lysergic acid diethylamide.
Ann. med. exp. Fenn. 41, 73-87 (1963)

202. PISCIOTTA,A.V.: Some comments on the pathogenesis of agranulocytosis.
Wis. med. J. 5, 230-232 (1963)

203. PISCIOTTA,A.V.: Studies on agranulocytosis. VII. Limited proliferative potential of chlorpromazine sensitive patients
J. Lab. Clin. Med. 65, 240-247 (1965)

204. PISCIOTTA,A.V. and HINZ,J.E.: The effect of chlorpromazine on the incorporation of 3H-thymidine into DNA.
Fed. Proc. 23, 281 (1964)

205. PISCIOTTA,A.V. and KALDAHL,J.: Studies on agranulocytosis. IV. Effects of chlorpromazine on nucleic acid synthesis of bone marrow cells in vitro.
Blood 20, 364-376 (1962)

206. PISCIOTTA,A.V. and SANTOS,A.S.: Studies on agranulocytosis. VI. The effect of clinical treatment with chlorpromazine on nucleic-acid synthesis of granulocyte precursors in normal persons.
J. Lab. Clin. Med. 65, 228-239 (1965)

207. PISCIOTTA,A.V.,WESTRING,D.W. and DEPREY,C.: Studies on agranulocytosis. VIII. Inhibition of mitosis in phytohem-agglutinin-stimulated lymphocytes by chlorpromazine.
J. Lab. Clin. Med. 70, 229-235 (1967)

208. PISCIOTTA,A.V.,ZIEBERT,A.P. and HINZ,J.E.: Effect of chlorpromazine on DNA synthesis in a cell free system.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 120, 305-308 (1965)

209. POSNER,H.S.,HEARST,E.,TAYLOR,W.S. and COSMIDES,G.J.: Model metabolites of chloropromazine and promazine: Relative activities in some pharmacological and behavioral tests.
J. Pharmacol. exp. Ther. 137, 84-85 (1962)

210. PULVER,R.,EXER,B. und HERRMANN,B.: Über die Beeinflussung enzymatischer Reaktionen durch Phenylbutazon und die Übertragbarkeit ferment-chemischer Befunde auf die Stoffwechselprozesse der Zelle.
Schweiz. med. Wschr. 86, 1080-1085 (1956)

211. ROGERS,A.W.: Techniques of Autoradiography.
Elsevier Publishing Company, Amsterdam (1967)

212. ROGERS,A.W.: A simple photometric device for the quantitation of silver grains in autoradiographs of tissue sections.
Exp. Cell. Res. 24, 228-239 (1961)

213. ROGERS,A.W.: Die Mikroskopie von Autoradiographien.
Leitz Mitt. Wiss. Techn. 3, 43-47 (1964)

214. ROTH,J.S.: Ribonuclease activity and cancer: A review.
Cancer Res. 23, 657-666 (1963)

215. ROTTINO,A.,JOFFE,A. and HOFFMANN,G.: Phenylbutazone (Butazolidin), a useful chemotherapeutic agent for Hodgkin's disease.
Arch. Int. Med. 93, 561-570 (1954)

216. SACHS,L.: Statistische Auswertungsmethoden. 2.Aufl.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1969)

217. SCHAAL,W.: Butazolidin in der Behandlung schmerzhafter Gelenkerkrankungen.
Medizinische 1953, 1432-1434

218. SCHELLENBERG,H.: Über die Wirkung von Phenylbutazon, seinen Metaboliten und verwandten Verbindungen auf die Gewebekultur.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 242, 1-11(1961)

219. SCHÖNHÖFER,P. and PERREY,K.H.: The effect of salicylate and phenylbutazone on the glucosamine-6-phosphate synthesis in vivo by the liver and by the gastric mucosa of rats.
Med. Pharm. exp. 17, 175-182 (1967)

220. SCHOOLEY,J.D.,BRYANT,B.J. and KELLY,L.S.: Preliminary autoradiographic observations of cellular proliferation in lymphoid tissues using tritiated thymidine.
in: STOHLMAN,F.jr.(ed), The Kinetics of Cellular Proliferation
Grune & Stratton Inc., New York-London 1959

221. SCHWEET,R. and HEINTZ,R.: Proteinsynthesis.
Ann. Rev. Biochem. 35, 723-758 (1966)

222. SEDLMAYER, G. und HOLZER,H.: Pyrazolon und energiereiches Phosphat.
Klin. Wschr. 34, 133-134 (1956)

223. SENDA,S.,IZUMI,H. und FUJIMURA,H.: Über Urazil-Derivate und verwandte Verbindungen.
Arzneimittelforsch. 17, 1519-1523 (1967)

224. SHUSTER,L. and HANNAM,R.V.: The indirect inhibition of protein synthesis in vivo by chlorpromazine.
J. biol. Chem. 239, 3401-3406 (1964)

225. SILVESTRINI,B.: General implications from a study on the anti-inflammatory activity of benzidiamine.
in: GARATTINI,S. and DUKES,MNG.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, Excerpta Medica Fondation, Amsterdam 1965, 180-189

226. SMITH,J.L.,LAWTON,J.W.M. and FORBES,I.J.: Characteristics of protein synthesis in vitro by lymphocytes from human peripheral blood.
Aust.J.exp.Biol.med.Sci. 45, 629-643 (1967)

227. SOLLMAN,T.: A Manual of Pharmacology and its Applications to Therapeutics and Toxicology.
8th Ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia-London (1957)

228. SPERLING,J.L.: Adverse reactions with long-term use of phenylbutazone and oxyphenbutazone.
The Lancet II, 535-537 (1969)

229. SPIRTES,M.A. and GUT,P.S.: Effect of chlorpromazine on biological membranes.I.Chlorpromazine-induced changes in liver mitochondria.
Biochem.Pharmacol. 12, 37-46 (1963)

230. STECHER,P.G.,FINKEL,M.J.,SIEGMUND,O.H. and STAFRANSKY,B.M.: Chlorpromazine 249-250, Chloroquine 247, Phenylbutazone 800-801. The Merck Index of Chemicals and Drugs.
Merck and Co. Inc., Rahway 1960

231. STENSKY,V.: Control of leukocyte and thrombocyte iso- and autoantibody reactions by chloroquine.
Arzneimittelforsch. 16, 66-69 (1969)

232. STERN,P. und MISIRLIJA,A.: Untersuchungen antileukämischer Substanzen an der Hühnerleukose.
Experientia (Basel) 11, 26-27 (1955)

233. STOCKHUSEN,G.: Zytostatikawirkungen auf die Nukleinsäuren- und Proteinsynthese von funktionell gereizten und pathologischen Lymphknoten.
Dissertation, München 1967

234. STOHLMAN,F.jr.(ed): The Kinetics of Cellular Proliferation.
Grune & Stratton, New York (1958)

235. STOHLMAN,F.jr.,EPSTEIN,G.B.,BRECHER,G. and TANANKA,Y.: Kinetics of growth of peripheral blood lymphocytes in tissue culture.
in: Proc. IX Congress Int.Soc.Hem., Mexico City, Mexico 1962

236. STOLLAR,D. and LEVINE,L.: Antibodies to denatured deoxyribonucleic acid in lupus erythematodes serum. IV. Evidence for purine determinants in DNA.
Arch. Biochem. Biophys. 101, 417-422 (1963)

237. STRAUSS,R.R.,PAUL,B.B. and SBARRA,A.J.: Effect of phenylbutazone on phagocytosis and intracellular killing by guinea pig polymorphonuclear leukocytes.
J. Bact. 96, 1982-1990 (1968)

238. SULLI,G. e VARRONE,F.: Applicazioni terapeutiche extramalariche dei farmaci antimalarici. Parte II. Meccanismi d'azione
Clin. ter. 27, 228-235 (1963)

239. TAYLOR,J.H.(ed): Molecular Biology, Molecular Genetics.
Academic Press, New York (1967)

240. THEML,H.: Untersuchungen über die Nukleinsäurensynthese in den Zellelementen verschiedener Lymphome.
Dissertation. München 1967

241. TORELLI,U.L.,HENRY,P.H. and WEISSMAN,S.M.: Characteristics of the RNA synthesized in vitro by the normal human small lymphocyte and the changes induced by phytohemagglutinin stimulation.
J. cli. Invest. 47, 1083-1095 (1968)

242. TRÄGER,L.: Die Termination der Proteinsynthese.
D. Naturw. 57, 560-564 (1970)

243. TREPEL,F.,RASTETTER,J.,STOCKHUSEN,G. und BEGEMANN,H.: Zytostatikawirkungen auf die Nukleinsäuren- und Proteinsynthese von benignen und malignen Lymphomen.
Chemotherapia 12, 182-199 (1967)

244. TREPEL,F.,SCHICK,P. und BEGEMANN,H.: Morphologische und funktionelle Veränderungen im Blutzellsystem des Meerschweinchens nach Behandlung mit cytostatischen Substanzen, Prednisolon und Phenylbutazon.
Z. ges. exp. Med. 149, 25-43 (1969)

245. TROWELL,O.A.: The culture of lymphnodes in synthetic media.
Exp. Cell Res. 9, 258-276 (1955)

246. VANBREMEERSCH,F.: Les lymphocytomes cutanes.
Sem. Hôp. Paris 41, 89-94 (1965)

247. VAN DER WAERDEN,B.L.: Mathematische Statistik.
Bd.82, 118-129, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957

248. VAN WOERT,M.H.: Reduced nicotinamid-adenin dinucleotide oxidation by melanin: inhibition by phenothiazines.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 129, 165-171 (1968)

249. VENDRELY,R.: The deoxyribonucleic acid content of the nucleus.
in: CHARGAFF,J.E. and DAVIDSON,J.N.(ed): The Nucleic Acids.
Vol II, Academic Press, New York 1955

250. VON RECHENBERG,H.K.: Butazolidin: Phenylbutazon.
Thieme, Stuttgart 1961

251. WARNECKE,P. und SEEBER,S.: Vergleich einiger Antiphlogistica in Systemen neoplastischer Zellen.
Arzneimittelforsch. 19,975-977 (1969)

252. WEISSMANN,G.: Labilisation and stabilisation of lysosomes.
Federation Proc. 23, 1038 (1964)

253. WEISSMANN,G.: Lysosomes and joint disease.
Arthritis Rheumat. 9, 834-840 (1966)

254. WESTRING,D.W.,DEPREY,C.,BUDNY,A. and PISCIOTTA,A.V.: The effect of chlorpromazine on the mitotic index.
Clin. Res. 12, 233 (1964)

255. WHITEHOUSE,M.W. and BOSTRÖM,H.: The effect of some anti-inflammatory (antirheumatic) drugs on the metabolism of connective tissues.
Biochem. Pharmacol. 11, 1175-1201 (1962)

256. WHITEHOUSE,M.W.: A biological distinction between non-steroid anti-inflammatory and analgesic drugs.
J. Pharm. Pharmacol. 15, 556-557 (1963)

257. WHITEHOUSE,M.W.: Uncoupling of oxidative phosphorylation by some arylacetic acids (anti-inflammatory or hypocholesterolemic drugs).
Nature 201, 629-630 (1964)

258. WHITEHOUSE,M.W.: Some biochemical properties of non-steroid anti-inflammatory drugs which may determine their clinical activity.
in: GARATTINI,S. and DUKES,M.N.G.(ed): Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs, Excerpta Medica Fondation, Amsterdam 1965

259. WHITEHOUSE,M.W.: Some biochemical and pharmacological properties of anti-inflammatory drugs.
in: JUCKER,E.(ed): Progress in Drug Research, vol 8,380-383 Birkhäuser Verlag, Basel-Stuttgart 1965

260. WILHELMI,G.: Über die pharmakologischen Eigenschaften von Irgapyrin, einem neuen Präparat aus der Pyrazolreihe.
Schweiz. med. Wschr. 79, 577 (1949)

261. WILHELMI,G.: Action des antiphlogistiques sur la régénération et sur la croissance de différentes tumeurs chez l'animal.
G. ital. Chemoter. 1, 111-116 (1954)

262. WILHELMI,G.: Die pharmakologischen Eigenschaften der Metaboliten von 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin.
Arzneimittelforsch. 10, 129-133 (1960)

263. WILHELMI,G.: Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on experimental serositis.
in: GARATTINI,S. and DUKES,M.N.G.: Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. Amsterdam, 1965

264. WINKELSTEIN,A. and CRADDOCK,C.G.: Comparative response of normal human thymus and lymphnode cells to PHA in culture.
Blood. 29, 594-607 (1967)

265. WINNE,D.: Zur Auswertung von Versuchsergebnissen.
Arzneimittelforsch. 17, 93-97 und 515-520 (1967)

266. WINTROBE,M.M.: Clinical Hematology
5th Ed., Lea & Febiger, Philadelphia 1961

267. WUNDERLY,G.: Die Proteinbindung von 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butyl-pyrazolidin und weiterer Pharmaka.
Arzneimittelforsch. 6, 731-734 (1956)

268. YAGI,K.,OZAWA,T. and NAGATSU,T.: Complex formation of chlorpromazine with flavins.
Nature 184, 982-983 (1959)

269. YIELDING,K.L.,YIELDING,L. and GAUDIN,D.: Inhibition by chloroquine of UV repair in E.coli B.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133, 999-1001 (1970)

270. YOFFEY,J.M.: The present status of the lymphocyte problem.
The Lancet I, 206-211 (1962)

271. ZÖLLER,E.,SCHREIER,K. und YANG,P.R.: Der Einfluß von Chlorpromazin auf den Eiweißstoffwechsel.
Arzneimittelforsch. 8, 238-240 (1958)

An dieser Stelle gilt mein Dank Herrn Prof.Dr.Begemann für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, die Arbeit mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft durchzuführen.

Herrn Dr.Rastetter, Dr.Kaboth, besonders aber Herrn Dr.Trepel danke ich für Ihre Mithilfe vor allem im experimentellen Teil.

L E B E N S L A U F

Am 25. 6. 1941 wurde ich als Sohn des Pfarrers Walther Horkel und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Redecker, in Kempten im Allgäu geboren.

Zunächst besuchte ich die Volksschule in Sennfeld und anfangs das humanistische Gymnasium in Schweinfurt. Im Jahre 1956 kam ich in das Realgymnasium Starnberg, wo ich 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Mein Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1962 / 63 in München. Nach dem Vorphysikum und einem 6-monatigen Studienaufenthalt in den USA bestand ich im Sommer 1965 die Ärztliche Vorprüfung. Das darauffolgende Wintersemester verbrachte ich in Innsbruck und kehrte nach einem weiteren Semester in Erlangen nach München zurück, wo ich im Sommer 1969 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Im November 1968 heiratete ich Fräulein Elke Graber aus Starnberg.

Meine Medizinalassistentenzeit begann ich im Schwabinger Krankenhaus in München auf der internen Abteilung bei Prof.Begemann. Anschließend arbeitete ich auf der Gynäkologie in der I.Universitäts-Frauenklinik in München bei Prof.Zander. Meine Medizinalassistentenzeit beendete ich auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Starnberg bei Prof.Grill. Meine Approbation erhielt ich im Oktober 1970. Seit Juli 1971 bin ich an der I.Universitäts-Frauenklinik in München als Assistenzarzt beschäftigt.